



Instituto de Química Médica

INSTITUTO QUÍMICA MÉDICA (IQM-CSIC)


MEMORIA CIENTÍFICA 2019

C/ Juan de la Cierva, 3. 28006- Madrid

Tel. + 34 91 562 29 00

www.iqm.csic.es



 Instituto Química Médica



Índice

Presentación	3
Organigrama	4
Personal	5
Grupos de Investigación	7
Grupo de Antiparasitarios	8
Grupo de Moduladores del Sistema Endocannabinoide	11
Grupo de Nanomedicina e Imagen Molecular	14
Grupo de Neurofármacos	17
Grupo de Nucleósidos y análogos	20
Grupo de Peptidomiméticos	25
Grupo de Química Biomédica	28
Grupo de Química Teórica	30
Grupo de Termoquímica Terapéutica	32
Servicios Científicos-Técnicos	35
Servicio de Análisis Instrumental	36
Servicio de Interacciones Biofísicas	37
Publicaciones Científicas	38
Formación	45
Tesis doctorales	46
Trabajos de Fin de Máster (TFM)	48
Trabajos de Fin de Grado (TFG)	49
Otros Trabajos dirigidos	49
Cursos y Másteres impartidos	50
Cultura Científica y divulgación	51
Actividades de divulgación	52
Conferencias y coloquios	54
Ciclos de conferencias y seminarios	55
Congresos	57



Instituto de
Química Médica

Presentación

El Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), fundado en 1973, es un centro de investigación dedicado al descubrimiento y optimización de moléculas bioactivas de utilidad para el tratamiento y estudio de enfermedades, así como en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico. El Instituto está ubicado en Madrid, en el Centro de Química Orgánica “Lora-Tamayo”.

Nuestro personal, con gran experiencia en síntesis química, modelización molecular, química computacional, estudio de interacciones con biomoléculas y nanotecnología, aplica enfoques químicos para la resolución de problemas biomédicos que abarcan una amplia variedad de patologías, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, infecciosas, cardiovasculares, dolor y cáncer.

Esta memoria anual recoge las contribuciones que el personal del IQM ha desarrollado durante el 2019, tanto en el ámbito científico-técnico, como en el de transferencia de tecnología y divulgación científica.

Durante el año 2019, hemos hecho importantes contribuciones tanto en el ámbito del descubrimiento de nuevos fármacos como en el de diagnóstico temprano. Hemos descubierto un nuevo ligando del sensor neuronal DREAM con actividad in vivo en un modelo de enfermedad de Huntington. Hemos identificado un nuevo modulador alostérico de los canales nicotínicos $\alpha 7$ con actividad analgésica in vivo en un modelo de dolor inflamatorio. Además, hemos continuado con la investigación de ligandos múltiples, diseñados tanto para potenciar la regeneración neuronal como para bloquear la neurodegeneración. En el campo de antitumorales, la evaluación de inhibidores de la angiogénesis mediante un ensayo FRET de alto rendimiento, nos ha permitido la identificación de un derivado de glucosa de origen natural con potente actividad antiangiogénica in vitro e in vivo. En el campo de antivirales, destacan las investigaciones en el enterovirus no polio A71, que han llevado a descubrir una nueva clase de inhibidores potentes y selectivos de la replicación viral, que impiden la entrada del virus a la célula huésped, o los estudios estructurales del virus de la fiebre aftosa que nos han permitido el diseño de nuevos antivirales contra otros picornavirus. En la línea de leishmanicidas, el descubrimiento de nuevos prototipos con una potente actividad in vivo en un modelo de leishmaniasis visceral en ratones, junto con el diseño de inhibidores del proceso de dimerización de la trypanothione reductase de *Leishmania infantum* han sido los hallazgos más destacados. Por último, en el ámbito de la nanomedicina, destacan las aportaciones para el diagnóstico precoz de la placa de aterosclerosis a través del desarrollo de sondas para imagen molecular.

Además de los hallazgos científicos, las contribuciones del personal del IQM a menudo tienen implicaciones en otros ámbitos que contribuyen a acercar nuestra investigación a la sociedad. En concreto, este año 2019, celebramos el 150 aniversario de la publicación de la primera versión de la tabla periódica moderna, propuesta por Mendeléiev, un hecho que ha querido destacar Naciones Unidas con la declaración de 2019 como el Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos. En el IQM nos hemos sumado a la iniciativa de reconocimiento a la tabla periódica a través de diferentes actos científicos y de divulgación.

Este año 2019 también ha sido un año de cambio de imagen corporativa, estrenamos nuevo logo y nueva página web (www.iqm.csic.es), que os invitamos a visitar, donde encontrareis información adicional sobre nuestros grupos de investigación, sus líneas y sus proyectos. Además, la página web contiene detalles sobre nuestros Servicios Científico-Técnicos, que a través de su catálogo de prestaciones os va a permitir conocer nuestras capacidades técnicas.

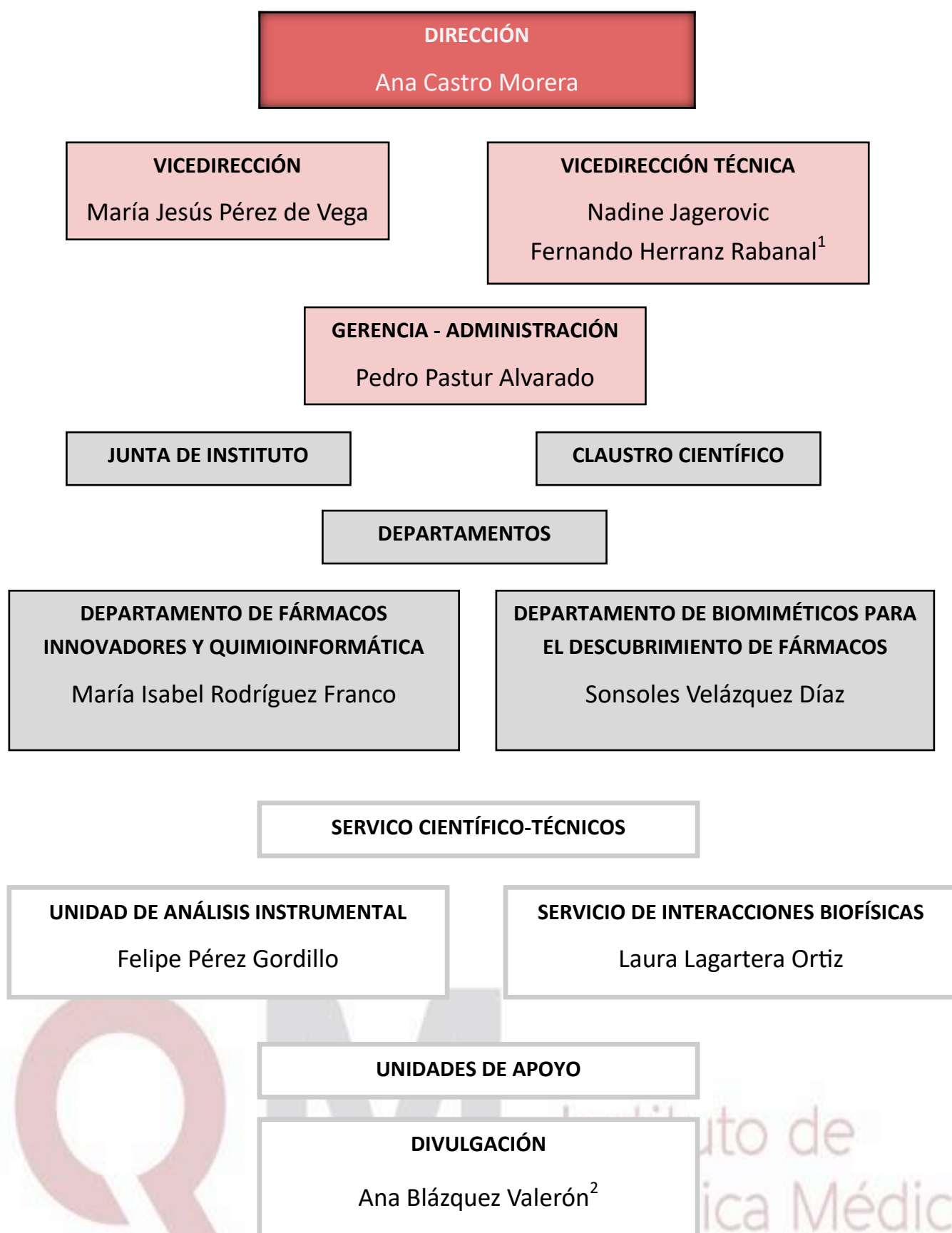
Escribir este resumen cada año en la memoria es siempre un momento de reflexión que me hace valorar de forma conjunta todo el trabajo y el conocimiento que el personal del IQM ha generado. Gracias a todos por vuestro trabajo y saber hacer.

Ana Castro Morera

Directora del Instituto de Química Médica



Organigrama



1. Nombramiento en Octubre de 2019

2. Incorporación en Diciembre 2019

Personal

DEPARTAMENTO DE FÁRMACOS INNOVADORES Y QUIMIOINFORMÁTICA

Grupo de Antiparasitarios

Vicente Jesús Arán Redó
Investigador Científico
Christophe Dardonville
Científico Titular
M^a Teresa Molina Orden
Científico Titular

Grupo de Moduladores del Sistema Endocannabinoide

Ana Castro Morera
Científico Titular
Pilar Goya Laza
Profesor de Investigación
Nadine Jagerovic
Investigador Científico
Jaime Lissavetzky Díez
Científico Titular

Grupo de Neurofármacos

Juan Antonio Páez Prosper
Científico Titular
M^a Isabel Rodríguez Franco
Investigador Científico
Concepción Pérez Martín
Titulado Superior

Grupo de Nanomedicina e Imagen Molecular

Fernando Herranz Rabanal
Investigador Distinguido

Grupo de Química Biomédica

Francisco Sánchez Sancho
Científico Titular

Grupo de Química Teórica

Ibón Alkorta Osoro
Profesor de Investigación
José Elguero Bertolini
Profesor de Investigación "ad honorem"

Grupo de Termoquímica Terapéutica

Francisco Ros Cebriá
Científico Titular

Personal de apoyo:

José María Cumella Montánchez
Personal Laboral
Pedro González Naranjo
Personal laboral
Jesús Souto Sánchez
Ayudante de investigación

DEPARTAMENTO DE BIOMIMÉTICOS PARA EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Grupo de Nucleósidos y Análogos

M^a José Camarasa Rius
Profesor de Investigación
M^a Jesús Pérez Pérez
Profesor de Investigación
Eva M^a Priego Crespo
Científico Titular
Ernesto Quesada Sol
Científico Titular
Ana Rosa San Félix García
Investigador Científico
Sonsoles Velázquez Díaz
Investigador Científico

Grupo de Peptidomiméticos

M^a del Rosario González Muñiz
Investigador Científico
Marta Gutiérrez Rodríguez
Científico Titular
M^a del Rosario Herranz Herranz
Investigador Científico
Mercedes Martín Martínez
Científico Titular
M^a Jesús Pérez de Vega
Científico Titular

Personal de apoyo:

M^a Ángeles Bonache de Marcos
Personal laboral
Sonia de Castro de la Osa
Personal laboral

ADMINISTRACIÓN Y GERENCIA

José M^a Nicolás Amador
Habilitado pagador
Pedro Pastur Alvarado
Gerente

LABORATORIO DE ANÁLISIS

Felipe Pérez Gordillo
Técnico especializado

SERVICIO DE INTERACCIONES BIOFÍSICAS

Laura Lagartera Ortiz
Titulado Superior

PERSONAL ASOCIADO**Postdoctorales**

Martín Hermógenes Estrada Valencia
Contratado
Silvia Maricel Barolo
Contratada CONICET, Argentina
Alberto Ponce García
Contratado
Paula Morales Lázaro
Contratada

Predoctorales

M^a Gracia Baquero Gálvez
Contratada Caixa
Laura Figuerola Asencio
Contratada
Aitor Herraiz Pérez
Contratado
Carolina Izquierdo García
Contratada
Ana Lago Fernández
Contratada
Marta Gargantilla López
Contratada
Ana María González Fuente
Contratada FPU
Clara Herrera Arozamena
Contratada FPU
Olaia Martí Mari
Contratada FPI
Cristina Martín Escura
Doctorado Industrial
J. Jonathan Nué Martínez
Contratado PRONABEC, Perú
Alejandro Revuelto Pérez
Contratado FPU
Irene Fernández Barahona
Contratada
María Muñoz Hernando
Contratada

Apoyo I+D

Luis Calahorra Río
Contrato Garantía Juvenil
Julia Díez Bravo
Contrato Garantía Juvenil
Jessy Andrea Medina Fuentes
Contratada
Daniel Sánchez Miguel
Contrato Garantía Juvenil
Javier Gómez Ayuso
Contrato Garantía Juvenil
Ángela González García
Contrato Garantía Juvenil
Rocio Abín Rueda
Contrato Garantía Juvenil
Carlos Uceda Domínguez
Contrato Garantía Juvenil
Lucía Martínez Saavedra
Contrato Garantía Juvenil

UNIDADES ASOCIADAS

**LABORATORIO DE MODELADO MOLECULAR
(DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA) UNIVERSIDAD
DE ALCALÁ (MADRID)**

Responsable:

Prof. Federico Gago Bádenas (UAH)

Responsable IQM:

Prof. M^a José Camarasa Rius

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS (MADRID)**

Responsable:

Prof. Carlos Goicoechea (URJC)

Responsable IQM:

Prof. Pilar Goya Laza

**FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA (MADRID)**

Responsable:

Prof. Manuel Yáñez Montero

Responsable IQM:

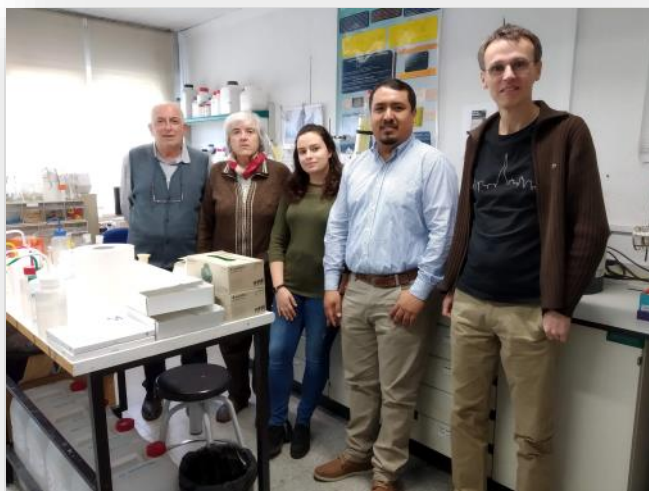
Prof. Ibón Alkorta Osoro

Instituto de
Química Médica

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN



Grupo de Antiparasitarios



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

Vicente J. Arán Redó
Christophe Dardonville
María Teresa Molina

Investigador Científico
Científico Titular
Científico Titular

Personal en Formación

J. Jonathan Nué Martínez
Tania Medina Gil
María del Valle Moreno Blázquez
Marianne Richaud

Predoctoral Beca PRONABEC, Perú
Trabajo de Fin de Grado (TFG)
Trabajo de Prácticas curriculares
Trabajo de Prácticas curriculares

Web

<http://www.iqm.csic.es/quimioterapia-antiparasitaria/>

IQM

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

El grupo está interesado en la búsqueda de agentes quimioterapéuticos, especialmente contra protozoos patógenos de los géneros *Trypanosoma* (*T. brucei* y *T. cruzi*, agentes etiológicos de la enfermedad del sueño y de la enfermedad de Chagas, respectivamente), *Plasmodium* (malaria), *Leishmania* spp. (leishmaniasis), *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis) y *Trichomonas vaginalis* (tricomoniasis).

Una de las líneas de investigación está dedicada al estudio de nitroheterociclos, fundamentalmente a: 1) optimización de derivados de nitroindazol y nitroquinoxalina, descubiertos mediante cribado fenotípico, activos frente a *T. cruzi*, *T. gondii* y *T. vaginalis*; 2) estudio del metabolismo y mecanismo de acción de los nitroderivados; 3) descubrimiento de nuevas moléculas activas frente a otros protozoos patógenos mediante cribado in silico de nuestra quimioteca, seguido de corroboración experimental; y 4) descubrimiento de nuevas actividades de interés en moléculas diseñadas inicialmente como antiprotozoarios (reposicionamiento de fármacos).

Una segunda línea se ocupa del estudio de compuestos dicatiónicos, concretamente a: 1) optimización de las propiedades farmacocinéticas de prototipos activos frente a parásitos cinetoplástidos y estudios SAR; 2) estudio de las propiedades físico-químicas de los compuestos (pKa, logP, solubilidad); 3) estudio del mecanismo de acción y de las dianas con las que interactúan, (mitocondria, ADN, etc.); 4) estudio de la unión a ADN por métodos biofísicos (UV, SPR).

Una tercera línea está dedicada al estudio de inhibidores de la oxidasa alternativa (AOX), una enzima esencial para la respiración de los tripomastigotes infectiva en humanos del parásito *T. brucei*.

The group is investigating new chemotherapeutic agents, especially against pathogenic protozoa of the Trypanosoma genus (T. brucei and T. cruzi, etiological agents of sleeping sickness and Chagas disease, respectively), Plasmodium (malaria), Leishmania spp. (leishmaniasis), Toxoplasma gondii (toxoplasmosis) and Trichomonas vaginalis (trichomoniasis).

One of the research lines is dedicated to the study of nitroheterocycles: 1) optimization of nitroindazole and nitroquinoxaline derivatives active against T. cruzi, T. gondii and T. vaginalis; 2) study of the metabolism and mechanism of action of nitro derivatives; 3) discovery of new active molecules against other pathogenic protozoa by in silico screening of our library, followed by experimental corroboration; and 4) discovery of new activities of interest in molecules initially designed as antiprotozoals (drug repositioning).

A second line deals with the study of cationic compounds, specifically: 1) optimization of the pharmacokinetic properties of active prototypes against kinetoplastid parasites and SAR studies; 2) study of the physico-chemical properties of the compounds (pKa, logP, solubility); 3) study of the mechanism of action and of the targets with which they interact (mitochondria, DNA, etc.); 4) study of DNA binding properties by biophysical methods (UV, SPR).

A third line is dedicated to the study of inhibitors of the alternative oxidase (AOX), an enzyme essential for the respiration of trypomastigotes (infective form in humans) of the T. brucei parasite.

Financiación

RTI2018-093940-B-100 (2019-2022)

Development of drugs targeting mitochondria-like organelles as therapeutic approach to the treatment of neglected parasitic diseases (MITOFARM)

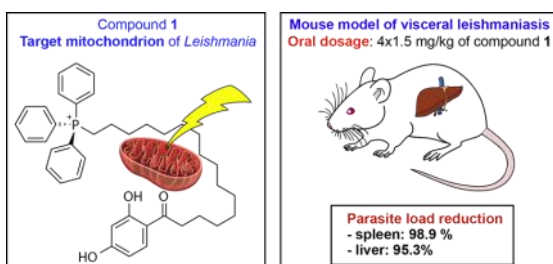
IP: Dardonville C. (IQM-CSIC), Gómez Barrio A. (UCM)

Entidad financiadora: MICINN

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD DESTACADA DE 2019

Se ha descubierto un nuevo compuesto *lead* (**1**) que muestra una potente actividad *in vivo* por dosificación oral en un modelo de leishmaniasis visceral en ratones. El compuesto **1** redujo la carga de parásitos en el bazo (98.9%) y el hígado (95.3%) de ratones infectados después de una dosis oral de 4 dosis diarias de 1.5 mg / kg. Los estudios de mecanismo de acción mostraron que el compuesto **1** atraviesa la membrana plasmática por difusión pasiva y se dirige a la mitocondria de los parásitos de *Leishmania*. La interrupción del metabolismo energético (i.e. disminución de los niveles de ATP intracelular y la despolarización mitocondrial) junto con una producción significativa de ROS contribuye al efecto leishmanicida de **1**.



Patentes

Amines derived from 2-benzyl-5-nitroindazole with antiprotozoal properties against trypanosoma, leishmania and trichomonas

Nº patente: **WO2019077174 (A1)**

Inventores: Escario García-Trevijano, J.A.; Gómez Barrio, A.; Nogal Ruiz, J.J.; Fonseca Berzal, C.; Ibanez Escribano, A.; Aran Redo, V.; Dardonville, C.; Vela Ortega, Nerea; Sifontes Rodríguez, Sergio; Meneses Marcel, A.I.

Titulares: Universidad Complutense de Madrid (UCM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y Centro de Bioactivos Químicos

Fecha de prioridad: 25/04/2019

Sales de 4-hidroxifenilfosfonio con propiedades antiparasitarias

Nº patente: **ES P201930604**

Inventores: Dardonville, C; Cueto-Díaz, E. J.; Gamarro, F.; Manzano, J. I.; Perea, A.; Torrado, J. J.; Alunda, J. M.; Olías-Molero, A. I.

Titulares: Universidad Complutense de Madrid (UCM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

Fecha de prioridad: 01/07/2019

Publicaciones destacadas 2019

Herraiz, T.; Guillén, H.; González-Peña, D.; Arán, V.J. **Antimalarial Quinoline Drugs Inhibit β -Hematin and Increase Free Hemin Catalyzing Peroxidative Reactions and Inhibition of Cysteine Proteases** *Sci. Rep.* **2019**, 9, 15398.

Ebiloma, G. U.; Balogun, E. O.; Cueto-Díaz, E. J.; de Koning, H. P.; Dardonville, C. **Alternative oxidase inhibitors: Mitochondrion-targeting as a strategy for new drugs against pathogenic parasites and fungi.** *Med. Res. Rev.* **2019**, 39, 1553-1602.

Manzano, J. I.; Cueto-Díaz, E. J.; Olías-Molero, A. I.; Perea, A.; Herrera, T.; Torrado, J. J.; Alunda, J. M.; Gamarro, F.; Dardonville, C. **Discovery and Pharmacological Studies of 4-Hydroxyphenyl-Derived Phosphonium Salts Active in a Mouse Model of Visceral Leishmaniasis.** *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 10664-10675.

Instituto de
Química Médica

Grupo de Moduladores del Sistema Endocannabinoide



PERSONAL

Investigadores de Plántilla

Pilar Goya Laza

Nadine Jagerovic

Ana Castro Morera

Jaime Lissavetzky Díez

Profesor de Investigación

Investigador Científico

Científico Titular

Científico Titular

Personal asociado

José María Cumella Montánchez

Personal Laboral

Post Doctorales

Paula Morales Lázaro

Post-doctoral "Atracción de Talentos-CM"

Personal en formación

Laura Figuerola Asencio

Ana Lago Fernández

Aitor Herraiz Pérez

Antonio José López Martínez

Predoctoral Contratado

Predoctoral Contratado

Predoctoral Contratado

Trabajo de Fin de Máster (TFM)

Web

<http://www.iqm.csic.es/moduladores-sistema->

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

El Grupo "Moduladores del Sistema Endocannabinoide" nace en 2019 para conjugar los intereses comunes entre los grupos de investigación "Moduladores Alostéricos" y "Moduladores de Receptores Cannabinoides Y PPARα".

Actualmente el grupo desarrolla su labor investigadora en el campo relacionado con la modulación del sistema endocannabinoide (ECS) y/o de receptores/enzimas relacionados con este. El ECS es un sistema de señalización implicado en numerosos procesos como el dolor, el apetito, el movimiento, el sistema cardiovascular y el cáncer, entre otros. La obtención de nuevos moduladores del ECS permite conseguir fármacos con potencial aplicación en diferentes campos terapéuticos. La investigación desarrollada en el grupo conlleva trabajar estrechamente con farmacólogos y biólogos nacionales y extranjeros y ha estado subvencionada de forma continua por proyectos de Plan Nacional. Por otro lado, conjuntamente con University North Carolina Greensboro y Temple University (EEUU) se está desarrollando un proyecto financiado por US National Institutes of Health (NIH). Asimismo, este grupo tiene también una larga tradición en colaborar con la industria farmacéutica mediante contratos. Cabe destacar una fuerte implicación con sociedades científicas (Presidencia EuChemS, SEQT) y con la divulgación a través de organización de eventos y talleres.

The research team "Endocannabinoid System Modulators" emerges in 2019 due to common interests between the groups "Allosteric Modulators" and "Cannabinoid Receptor and PPARα Modulators". Specifically, this merge is reflected in a National Plan project funded by the Ministry of Science, Innovation and Universities.

Currently the group develops its research work in a field related to the modulation of the endocannabinoid system and / or receptors/enzymes related to this system. It is a signaling system involved in numerous processes such as pain, appetite, movement, cardiovascular system and cancer among others. Therefore, obtaining new approaches to modulate its activity will allow obtaining drugs with potential application in different therapeutic fields. The research carried out in the group involves working closely with national and foreign pharmacologists and biologists. This research has been continuously subsidized by National Plan grants. A project funded by the US National Institutes of Health (NIH) is being developed in collaboration with the University North Carolina Greensboro and the Temple University. It is important to highlight a strong involvement with scientific societies (Presidency EuChemS, SEQT) and with the scientific outreach through the organization of events and workshops.

ACTIVIDAD DESTACADA DE 2019

1. N. Antitumor Cannabinoid Chemotypes: Structural Insights. *Frontiers in Pharmacology* 2019, 10, Article 621. Morales, P.; Jagerovic,

Desde hace tiempo se sabe que el cannabis limita o previene las náuseas y los vómitos, la falta de apetito, y dolor. Por esta razón, los cannabinoides se han utilizado con éxito en el tratamiento de algunos de los efectos secundarios no deseados derivados de la quimioterapia contra el cáncer. Además de los efectos paliativos, en las dos últimas décadas se ha mostrado su potencial antitumoral en una amplia variedad de tumores. Cannabinoides de naturaleza endógena, fitogénica o sintética mostraron eficacia contra la proliferación del cáncer modulando diferentes proteínas involucradas en el sistema endocannabinoide como los receptores acoplados a la proteína G CB1, CB2 y GPR55, el receptor ionotrópico TRPV1, o la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH). El artículo revisa las estructuras cannabinoide con actividad antitumoral descritas hasta la fecha y las analiza en base a sus propiedades farmacocinéticas, dianas biológicas asociadas y tipos de cáncer involucrados. Esta perspectiva pretende ofrecer una visión contextualizada de las opciones clínicas de los cannabinoides en el campo de la oncología.

Financiación

NIH_R01 DA045698-01 (2018-2022)

Molecular Determinants for GPR55 Activity

IP: Abood, M. Reggio P

Coordinador IQM: Nadine Jagerovic

Entidad financiadora: US National Institute of Health (NIH)

RTI2018-095544-B-I0 (2019.2021)

Fighting chronic diseases with new therapeutic approaches to modulate the endocannabinoid system.

IP: Jagerovic N.; Castro A.

Entidad financiadora: Plan Nacional RETO del MINECO

SAF2015-68580-C2-2-R (2016-2019)

Targeting CB2 receptors, PPAR, GPR55, and GPR18 with new designed chemical entities

IP: Jagerovic N.

Entidad financiadora: Plan Nacional RETO de MINECO

NJ-Viva (2018-2020)

Synthesis of a library of heterocycles for biological activity

IP: Jagerovic N.

Entidad financiadora: VivaCell (hoy en día: Emerald Health)

I-LINK1242 (2018-2019)

Allosteric modulation of the CB2 cannabinoid receptor (CSIC; University of Aberdeen (UK); University of North Carolina (USA).

IP: Jagerovic N.

Entidad financiadora: CSIC Programa i-Link+2017

PIE-201580E033 (2018-2020)

Síntesis y evaluación de nuevos ligandos de receptores cannabinoides, opioides y sigma como potenciales fármacos.

IP: Goya P.

Entidad financiadora: CSIC Intramural especial



Este artículo dará lugar a un webinar en el National Cancer Institute (NCI) del del National Institutes of Health (NIH) en marzo de 2020.

Patentes

Piperidinylalkylamide derivatives having multimodal activity against pain

Nº patente: **EP16382165A**

Entrada en Fase Nacional en 2019

Inventores: A. Torrens, N Jagerovic, C. Almansa

Titulares: Esteve Pharmaceuticals S A

Fecha de prioridad: 12/04/2019

Arylamide derivatives having multimodal activity

Nº patente: **EP3442960A1**

Entrada en Fase Nacional en 2019

Inventores: C. Almansa, A.M. Caamaño, J.L. Diaz, P. Goya, A. Torrens,

Titulares: Esteve Pharmaceuticals S A

Fecha de prioridad: 12/04/2019

Publicaciones destacadas 2019

Morales, P.; Jagerovic, N. **Antitumor Cannabinoid Chemotypes: Structural Insights**. *Frontiers in Pharmacology* 2019, 10, Article 621

Franco, Rafael; Villa, María; Morales, Paula; Reyes-Resina, Irene; Gutiérrez-Rodríguez, Ana; Jiménez, Jasmina; Jagerovic, Nadine; Martínez-Orgado, José; Navarro, Gemma. **Increased expression of cannabinoid CB2 and serotonin 5-HT1A heteroreceptor complexes in a model of newborn hypoxic-ischemic brain damage**. *Neuropharmacology* 2019, 152, 58–66

Sotudeh, N.; Morales, P.; Hurst, D.P.; Lynch, D.L.; Reggio, P.H. **Towards A Molecular Understanding of The Cannabinoid Related Orphan Receptor GPR18: A Focus on Its Constitutive Activity**. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2300.

Morales, P.; Reggio, P. H. **CBD: A New Hope?** *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, 10 (5), 694–695

Aledavood, E; Moraes, G; Lameira, J; Castro, A; Luque, F.J; Estarellas, C. **Understanding the Mechanism of Direct Activation of AMP-Kinase: Toward a Fine Allosteric Tuning of the Kinase Activity**. *J Chem Inf Model* 2019 59(6):2859-2870.



Instituto de
Química Médica

Grupo de Nanomedicina e Imagen Molecular



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

Fernando Herranz Rabanal

Investigador Distinguido

Personal en formación

Irene Fernández Barahona

Predotoral Contratado

María Muñoz Hernando

Predotoral Contratado

Eva Arroyo Urea

Beca JAE intro

Web

<http://www.iqm.csic.es/nanomedicina-imagen-molecular/>

<https://nanomedmol.com/>



@NanoMedMol / @F_Herranz

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

El grupo NanoMedMol comenzó su actividad en el Instituto de Química Médica a finales del año 2018. Nuestra actividad se centra en el uso de la nanomedicina y la imagen molecular en biomedicina, en concreto trabajamos en cuatro líneas de investigación:

- Diagnóstico precoz de la aterosclerosis
- Síntesis de sondas para imagen por resonancia magnética
- Desarrollo de sensores in vitro basados en nanopartículas
- Terapias anti-biofilm contra bacterias resistentes

Combinando la química y la nanotecnología desarrollamos nuevos nanomateriales. Trabajamos tanto con partículas inorgánicas, como las de óxido de hierro o de oro, tanto para imagen médica como para el desarrollo de sensores. Como con nanopartículas orgánicas, basadas en lípidos, tanto para imagen como para el desarrollo de terapias anti-biofilm en bacterias resistentes.

En la primera línea de investigación, desarrollamos sondas para imagen molecular que nos permitan un diagnóstico precoz de la aterosclerosis. Para ellos usamos nanopartículas, tanto de óxido de hierro como lipídicas, para imagen multimodal PET / MRI en modelos animales.

En la segunda línea buscamos nuevos nanomateriales que permitan usar el llamado contraste positivo en imagen por resonancia magnética. Este tipo de nanopartículas pretenden sustituir en la clínica a los compuestos basados en gadolinio que tienen un gran número de problemas.

En la tercera línea nuestro trabajo se basa en el uso de nanopartículas de oro para la detección in vitro de biomarcadores en suero o plasma sanguíneo. Estamos aplicando esta aproximación tanto para el diagnóstico in vitro de la aterosclerosis como para la hipertensión pulmonar.

En la cuarta línea de trabajo empleamos nanopartículas lipídicas para impedir la formación o destruir la bio-película que forman determinadas bacterias y que es un factor clave en la virulencia de muchas infecciones. Para ello nos centramos en bacterias resistentes implicadas en distintas infecciones pulmonares como *H. influenzae* y *P. aeruginosa*.

NanoMedMol research activity at IQM started in late 2018. We are focused on the use of nanomedicine and molecular imaging to solve biomedical problems. We are particularly interested in the following lines:

Early diagnosis of atherosclerosis

Synthesis of probes for magnetic resonance imaging

Nanoparticle-based in vitro sensors

Anti-biofilm therapies against drug-resistant bacteria

Combining chemistry and nanotechnology we develop new nanomaterials. In our research we work with inorganic nanoparticles, like iron oxide or gold, for molecular imaging and as sensors. We also work with organic, lipid-based, nanoparticles for imaging and as new therapeutics against resistant bacteria.

In the first research line we focus on the early detection of atherosclerosis by developing molecular imaging probes. We work with iron oxide nanoparticles and lipid nanoparticles for multimodal PET / MR imaging.

In our second research line we focus on the development of nanoparticle-based probes for the so-called positive contrast in magnetic resonance imaging. One of the aims is to replace the use of gadolinium-based compounds in the clinic.

The third research line is focused on the development of nanoparticle-based sensors using gold nanoparticles to detect biomarkers of interest in serum or plasma samples. We are applying this methodology for the diagnosis of atherosclerosis and pulmonary hypertension.

*The fourth line is centered on the synthesis of lipid nanoparticles against resistant bacteria biofilm. These biofilms increase virulence and resistance of these bacteria. We focus on (multi) drug resistant bacteria involved in lung infections with bacteria like *H. influenzae* and *P. aeruginosa*.*

Financiación

RED2018-102469-T (2020-2022)

Red de nanomedicina para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de alto impacto social: cáncer, aterosclerosis y enfermedades infecciosas

IP: Herranz F.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia

SAF2016-79593-P (2016-2020)

Identificación múltiple de la placa de aterosclerosis vulnerable; imagen híbrida y nano-radiotrazadores específicos

IP: Herranz F.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia

AC17/00062 (2018-2021)

Subclinical atherosclerosis characterization: Nanoparticle-based molecular and cellular imaging

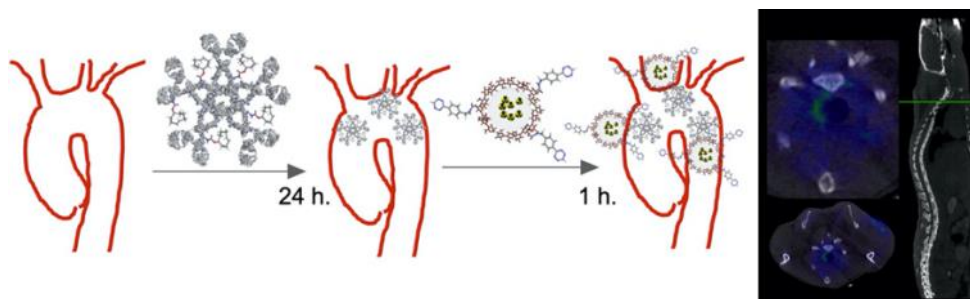
IP: Bentzon J.

Entidad financiadora: ERA-CVD

ACTIVIDAD DESTACADA DE 2019

1. Unambiguous detection of atherosclerosis using bioorthogonal nanomaterials

Dentro de nuestra línea de trabajo para el desarrollo de sondas para el diagnóstico precoz de la aterosclerosis publicamos, en la revista *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, el uso de la imagen “pretargeted” para la identificación de la placa en modelos animales mediante tomografía por emisión de positrones. Esta aproximación permite una identificación clara, sin ambigüedades, y temprana de la enfermedad. Este tipo de imagen está basada en el uso de la química bioortogonal, que permite llevar a cabo reacciones de bioconjugación in vivo y de manera muy rápida.



2. Spanish Conference on Biomedical Applications of Nanomaterials (SBAN)

En 2019 el grupo organizó, por segundo año, el congreso “Spanish Conference on Biomedical Applications of Nanomaterials (SBAN)” (<http://sban.es/>) centrado en todos los aspectos de la Nanomedicina, desde el diagnóstico al tratamiento, síntesis de nanomateriales, transporte de fármacos, etc. Durante dos días, 90 investigadores nos reunimos en el Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid para compartir los últimos desarrollos en nanomedicina a nivel internacional.



3. Divulgación en el blog DCIENCIA

El grupo también tuvo una presencia importante en aspectos de divulgación con colaboraciones en el blog DCIENCIA (<https://www.dciencia.es/>) así como en el blog de divulgación del CSIC (ciencia para llevar) en el periódico 20 minutos (<https://blogs.20minutos.es/ciencia-para-llevar-csic/>).

Publicaciones destacadas 2019

Fernández-Barahona, I.; Gutiérrez, L.; Veintemillas-Verdaguer, S.; Pellico, J.; Morales, M. del P.; Catala, M.; del Pozo, M. A.; Ruiz-Cabello, J.; Herranz, F. **Cu-Doped Extremely Small Iron Oxide Nanoparticles with Large Longitudinal Relaxivity: One-Pot Synthesis and in Vivo Targeted Molecular Imaging.** *ACS Omega* 2019, 4 (2), 2719–2727

Velasco, C.; Mota-Cobián, A.; Mota, R. A.; Pellico, J.; Herranz, F.; Galán-Arriola, C.; Ibáñez, B.; Ruiz-Cabello, J.; Mateo, J.; España, S. **Quantitative Assessment of Myocardial Blood Flow and Extracellular Volume Fraction Using ⁶⁸Ga-DOTA-PET: A Feasibility and Validation Study in Large Animals.** *J. Nucl. Cardiol.* 2019, 1–12

Fernández-Barahona, I.; Muñoz-Hernando, M.; Herranz, F. **Microwave-Driven Synthesis of Iron-Oxide Nanoparticles for Molecular Imaging.** *Molecules.* 2019, p 1224

Luengo, Y.; Roldan, M. A.; Varela, M.; Herranz, F.; Morales, M. P.; Veintemillas-Verdaguer, S. **Doped-Iron Oxide Nanocrystals Synthesized by One-Step Aqueous Route for Multi-Imaging Purposes.** *J. Phys. Chem. C* 2019, 123 (12), 7356–7365

Pellico, J.; Fernández-Barahona, I.; Benito, M.; Gaitán-Simón, Á.; Gutiérrez, L.; Ruiz-Cabello, J.; Herranz, F. **Unambiguous Detection of Atherosclerosis Using Bioorthogonal Nanomaterials.** *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2019, 17, 26–35

Grupo de Neurofármacos



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

M^a Isabel Rodríguez Franco
Juan Antonio Páez Prósper

Investigadora Científica
Científico titular

Personal asociado

Pedro José González Naranjo
Concepción Pérez Martín

Personal laboral
Titulado Superior Especializado

Postdoctorales

Martín H. Estrada Valencia
Alberto Ponce García

Contratado Doctoral
Contratado Doctoral

Personal en formación

Clara Herrera Arozamena
Santiago A. Stabile
Lucía Martínez Saavedra
Inmaculada Sempere Pérez

Predctoral Contratado
Predctoral Pasantía jóvenes docentes, Argentina
Contrato Garantía Juvenil
JAE-Intro y Trabajo de Fin de Grado (TFG)

Web

<http://www.iqm.csic.es/neuro-farmacos/>

<http://nrf24ad-project.com/>



Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

La actividad del Grupo de Neurofármacos se centra en las siguientes líneas de investigación:

1) Fármacos neurogénicos multi-diana para el tratamiento de enfermedades neurológicas. Se están desarrollando varias familias de agentes neurogénicos con perfiles farmacológicos multifuncionales, que serían capaces de aumentar los mecanismos endógenos de reparación neuronal del cerebro adulto, como hemos demostrado recientemente en ensayos in vivo con ratones.

2) Desarrollo de nuevos fármacos mediante la combinación de estrategias computacionales, biológicas y sintéticas con aplicación terapéutica para diferentes patologías como son la enfermedad de Alzheimer, Frágil X y enfermedades óseas.

3) Fotofarmacología. Estamos desarrollando fármacos foto-conmutables que se pueden activar y desactivar mediante la irradiación con luz a diferentes longitudes de onda. Permiten un ajuste espacio-temporal fino en la acción farmacológica, evitando efectos secundarios sistémicos comúnmente encontrados en medicamentos convencionales.

4) Creación, mantenimiento y cribado de una quimioteca propia, que ya ha producido interesantes resultados, como el descubrimiento de familias de agentes neuroprotectores mitocondriales.

5) Desarrollo y aplicación de herramientas biológicas y farmacológicas, para avanzar rápidamente en nuestros proyectos de investigación: a) Ensayos biológicos sobre enzimas involucradas en enfermedades, como QR2, LOX-5, BACE-1, GSK-3 β , hAChE/BuChE, hMAO-A/B, etc. b) Estudios ADME (ej., PAMPA-BBB para la evaluación in vitro de la penetración del SNC). c) Sondas fluorescentes para visualizar receptores biológicos.

The activity of the NeuroDrugs Group is focused on the following lines of research:

1) Multi-target neurogenic drugs for the treatment of neurological diseases. We are working in the development of several families of neurogenic agents with multifunctional pharmacological profiles. Such neurogenic agents could increase the endogenous mechanisms of neuronal repair in the adult brain, as we have recently observed in in vivo experiments using a murine model.

2) Development of novel drugs from the combination of computational strategies with biological and synthetic tools, for the therapeutic treatment of different pathologies for which there are no adequate drugs such as Alzheimer diseases, Fragile X and bone disorders.

3) Photopharmacology. We are developing photoswitchable drugs that can be activated and deactivated by irradiation with light at different wavelengths. Such photoswitches allow a fine spatio-temporal adjustment in their pharmacological action, avoiding systemic side effects found in standard drugs.

4) Creation, maintenance and screening of own chemical library, which has already yielded interesting results, such as the discovery of several families of mitochondrial neuroprotective agents.

5) Development and application of biological and pharmacological tools, to rapidly advance our research projects: a) Biological tests on enzymes involved in diseases, such as QR2, LOX-5, BACE-1, GSK-3 β , hAChE/BuChE, hMAO-A/B, etc. b) ADME studies (eg, PAMPA-BBB for the in vitro evaluation of the CNS penetration). c) Fluorescent probes to visualize biological receptors.

Financiación

RTI2018-093955-B-C21 (2019-2021)

Innovative neurogenic and photoswitchable compounds for the treatment of neurological diseases. From hit to lead guided by an omic-platform for safety and mechanisms of action (NeuPhoDrugs)

IP: Rodríguez-Franco M.I.

Entidad financiadora: Agencia Estatal de Investigación, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y Fondos FEDER

RTI2018-096100B-100 (2019-2021)

Combinación de estrategias computacionales, biológicas y sintéticas con aplicación al desarrollo de fármacos.

IP: Campillo N.E.

Coordinador IQM: Paéz J.A.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

S2017/BMD-3827 (Acrónimo: NRF24AD-CM) (2018-2021)

Desarrollo de fármacos activadores de NRF2 para terapias innovadoras de la enfermedad de Alzheimer

IP: Rodríguez-Franco M.I.

Entidad financiadora: Comunidad de Madrid y Fondos Estructurales de la Unión Europea

SAF2015-64948-C2-1-R (2016-2019)

Innovative drugs for neurodegenerative diseases (Alzheimer and amyotrophic lateral sclerosis) acting at neurogenic and multifunctional neuroprotective targets

IP: Rodríguez-Franco M.I.

Entidad financiadora: Programa estatal Retos de la sociedad de MINECO

CTQ2015-66313-R (2016-2019)

Quimio-computación en el descubrimiento de fármacos multidiana para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

IP: Campillo N.E.

Coordinador IQM: Paéz J.A.

Entidad financiadora: Plan Nacional MINECO

SAF2016-76693-R (2017-2019)

Multitarget-designed small molecules targeting protein kinase and BACE1: A new approach for prevention and treatment of cognitive disorders.

IP: Martínez A.

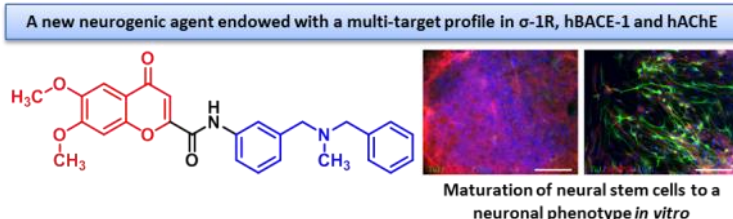
Coordinador IQM: Pérez C.

Química Médica

ACTIVIDAD DESTACADA DE 2019

Publicación en Open Access (J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2019, 34, 712–727)

El diseño de ligandos dirigidos a múltiples dianas (MTDL, por sus siglas en inglés “multitarget-directed ligands”) es una aproximación válida para obtener fármacos efectivos para patologías complejas. Los MTDL que combinan propiedades de reparación neurológica y bloquean los primeros pasos de las cascadas neurotóxicas podrían ser los remedios tan deseados para tratar enfermedades neurodegenerativas sin tratamiento efectivo actual, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA). Mediante la unión de dos fragmentos privilegiados con actividades conocidas en dianas relacionadas con la EA, la estructura flavonoide y la N,N-dibencil (N-metil) amina (DBMA), se obtuvieron nuevos híbridos flavonoide – DBMA que son permeables en el SNC. Estos híbridos fueron sometidos a evaluación biológica en una batería de dianas involucradas en la EA y otras enfermedades degenerativas, como colinesterasas humanas (hAChE / hBuChE), β -secretasa (hBACE-1), monoamina oxidasas (hMAO-A / B), 5-lipoxigenasa (hLOX-5) y receptores sigma (σ 1R / σ 2R). Después de un cribado de tipo embudo, se eligió al derivado 6,7-dimetoxicromona – DBMA (6) debido a sus propiedades neurogénicas y a un interesante perfil multifuncional en hAChE, hLOX-5, hBACE-1 y σ 1R. Los estudios de dinámica molecular mostraron las interacciones más relevantes fármaco-proteína del híbrido 6, que podría contribuir simultáneamente a la regeneración neuronal y a bloquear la neurodegeneración.



Patentes

Derivados de Indazol para el Tratamiento de Gammapatías Monoclonales

Nº patente: **P201630539**

Inventores: Perez-Simon, J. A.; Barbado, M. V.; Medrano, M.; Campillo, N. E.; Páez, J. A.; Gonzalez-Naranjo, P.

Titulares: CSIC

Fecha de prioridad: Abril de 2016

Patente Licenciada a Entourage Biosciences constituida en la Columbia Británica, Vancouver, Canada

Publicaciones destacadas 2019

Gonzalez-Naranjo, P.; Perez-Macias, N.; Perez, C.; Roca, C.; Vaca, G.; Giron, R.; Sanchez-Robles, E.; Martin-Fontelles, M. I.; de Ceballos, M. L.; Martin-Requero, A.; Campillo, N. E.; Paez, J. A. **Indazolyketones as new multitarget cannabinoid drugs.** Eur. J. Med. Chem. 2019, 166, 90-107

Estrada-Valencia, M.; Herrera-Arozamena, C.; Pérez, C.; Viña, D.; Morales-Garcia, J.; Pérez-Castillo, A.; Ramos, E.; Romero, A.; Laurini, E.; Priol, S.; Rodríguez-Franco, M. I. **New flavonoid – N,N-dibenzyl(N-methyl)amine hybrids: Multi-target-directed agents for Alzheimer's disease endowed with neurogenic properties.** J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2019, 34, 712–727

Sciu, M. L.; Sebastian-Perez, V.; Martinez-Gonzalez, L.; Benitez, R.; Perez, D. I.; Perez, C.; Campillo, N. E.; Martinez, A.; Moyano, E. L. **Computer-aided molecular design of pyrazolotriazines targeting glycogen synthase kinase 3.** J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2019, 34, 87-96.

Paez, J. A.; Campillo, N. E. **Innovative therapeutic potential of cannabinoid receptors as targets in Alzheimer's disease and less well-known diseases.** Curr. Med. Chem. 2019, 26, 3300-3340.

Ponzoni, I.; Sebastian-Perez, V.; Martinez, M. J.; Roca, C.; De la Cruz Perez, C.; Cravero, F.; Vazquez, G. E.; Paez, J. A.; Diaz, M. F.; Campillo, N. E. **QSAR Classification Models for Predicting the Activity of Inhibitors of Beta-Secretase (BACE1) Associated with Alzheimer's Disease.** Sci. Rep. 2019, 9, 9102.

Grupo de Nucleósidos y Análogos



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

María José Camarasa Rius
 María Jesús Pérez Pérez
 Ana Rosa San Félix García
 Sonsoles Velázquez Díaz
 Eva María Priego Crespo
 Ernesto Quesada Sol

Profesor de Investigación
 Profesor de Investigación
 Investigador Científico
 Investigador Científico
 Científico Titular
 Científico Titular

Personal asociado

Sonia de Castro de la Osa

Personal laboral

Postdoctorales

Silvia Maricel Barolo

Contratada CONICET, Argentina

Personal en Formación

Alejandro Revuelto Pérez
 Olaia Martí Marí
 Marta Gargantilla López
 Javier Gómez Ayuso
 Ángela González García
 Rocío Abín Rueda
 Carlos Uceda Domínguez
 Alvaro de la Cruz Potenciano
 Andrea Fernández Martínez
 Sonia García González
 José López Fernández
 Ainhoa Picón Garrido
 Miguel Maldonado Menéndez

Predoctoral Contratado
 Predoctoral Contratado
 Predoctoral Contratado
 Contrato Garantía Juvenil
 Contrato Garantía Juvenil
 Contrato Garantía Juvenil
 Contrato Garantía Juvenil
 Trabajo de Fin de Máster (TFM)
 JAE-Intro y trabajo de fin de Master (TFM)
 Trabajo de Fin de Máster (TFM)
 Trabajo de Fin de Máster (TFM)
 Trabajo de Fin de Máster (TFM)
 Trabajo de Prácticas curriculares

Web

<http://www.iqm.csic.es/nucleosis-analogos/>

Instituto de
 Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

La investigación desarrollada por el grupo **“Nucleósidos y análogos como fuente de moléculas bioactivas”** tiene como objetivo global la búsqueda de nuevas moléculas eficaces y selectivas frente a enfermedades causadas por distintos agentes patógenos y frente a cáncer. Para ello se pretende interaccionar con nuevas dianas terapéuticas y/o buscar aproximaciones novedosas frente a dianas conocidas.

El grupo posee amplia y reconocida experiencia en el diseño y síntesis de moléculas de distinta naturaleza: nucleós(t)idos, carbohidratos, péptidos, pequeños dendrímeros, heterociclos, y polifenoles. Todas estas moléculas forman parte de una quimioteca propia de compuestos disponible para ser empleada en distintos ensayos biológicos. Además, el grupo ha establecido colaboraciones externas para la evaluación biológica, así como para el estudio biofísico de las moléculas sintetizadas mediante técnicas de cristalografía de rayos X y crio-microscopía electrónica.

Tras una larga trayectoria en VIH, reconocida en el año 2001 con el PREMIO DESCARTES concedido por la Unión Europea a la excelencia de la investigación en colaboración con grupos europeos, los esfuerzos actuales se centran en virus (re)emergentes (enterovirus, chikungunya, influenza, etc), parásitos (*Leishmania*) y agentes antitumorales.

Además, el grupo desarrolla dos líneas de investigación con aplicación en distintas áreas terapéuticas. La primera es una estrategia profármaco, basada en la enzima endógena DPPIV/CD26 mediante la cual se ha conseguido mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de compuestos/fármacos de distinta naturaleza. La segunda se basa en métodos computacionales (cribado virtual, docking, dinámica molecular y aplicaciones quimioinformáticas) para diseñar nuevos ligandos y estudiar su interacción con distintas dianas terapéuticas.

The research carried out by the group "Nucleosides and analogues as a source of bioactive molecules" has as a global objective the search for new effective and selective molecules against infections caused by different pathogens and against cancer through the exploration of novel therapeutic targets and/or the interaction with validated targets making use of novel approaches.

The group has extensive and recognized experience in the design and synthesis of molecules of different nature: nucleos (t) acids, carbohydrates, peptides, small dendrimers, heterocycles and polyphenols. All these molecules are part of an "in house" chemical library available for use in different biological tests. In addition, the group has established external collaborations for the biological evaluation, as well as for the biophysical study of the synthesized molecules by means of X-ray crystallography and electronic cryo-microscopy techniques.

*After a long history in HIV research, recognized in 2001 with the DESCARTES AWARD granted by the European Union to research excellence through collaboration within European groups, current efforts are focused on (re) emerging viruses (enteroviruses, chikungunya, influenza, etc.), parasites (*Leishmania*) and antitumor agents.*

In addition, the group develops two lines of research with application in different therapeutic areas. The first is a pro-drug strategy, based on the endogenous enzyme DPPIV / CD26 aimed to improve the solubility and bioavailability of compounds / drugs of different nature. The second line is based on computational methods (virtual screening, docking, molecular dynamics and cheminformatics applications) to design new ligands and to study their interaction with different therapeutic targets

Financiación

SAF2015-64629-C2-1-R (2016-2019)

Caracterización y bloqueo mediante péptidos y moléculas pequeñas de proteínas diana implicadas en la proliferación de microorganismos patógenos y células cancerosas (Proyecto coordinado).

IP: Camarasa M.J., Pérez M.J

Entidad financiadora: Plan Nacional MINECO

CSIC PIE 201668E079 (2016-2019)

Estrategias antivasculares para frenar la metástasis tumoral y otras aplicaciones terapéuticas

IP: Pérez M.J

Entidad financiadora: CSIC (Programa de Proyectos Intramurales Especiales)

SAF2016-81856-REDT (2017-2020)

Red temática de antivirales frente a enfermedades arbovirales (REARBOVIR)

IP: Pérez M.J

Entidad financiadora: Plan estatal I+D+i. Redes de Excelencia Plan Nacional

CSIC PIE 201980E100 (2019-2022)

La polifarmacología de los productos naturales como inspiración para nuevos compuestos bioactivos de utilidad en cáncer y tratamientos antivirales

IP: Pérez M.J

Entidad financiadora: CSIC (Programa de Proyectos Intramurales Especiales)

CSIC PIE 201980E028 (2019-2022)

Disruptores de dimerización de enzimas oligoméricas esenciales como herramientas terapéuticas innovadoras frente a la leishmaniasis

IP: Velázquez S.

Entidad financiadora: CSIC (Programa de Proyectos Intramurales Especiales)

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD DESTACADA DE 2019

1.- Galloyl carbohydrates with antiangiogenic activity mediated by capillary morphogenesis gene 2 (CMG2) protein binding.

La proteína CMG2 ("Capillary Morphogenesis Gene 2") es un receptor celular involucrado en distintas funciones de las células endoteliales y en angiogénesis. El Prof. Rogers (Harvard Medical School, Boston) con el que el grupo de Nucleósidos ha colaborado en este trabajo, había observado que compuestos que se unían con alta afinidad a CMG2 eran capaces de inhibir la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Además, el grupo del Prof. Rogers había descrito un ensayo FRET de alto rendimiento para identificar este tipo de inhibidores. Empleando dicho ensayo, se observó que un derivado de glucosa de origen natural, la 1,2,3,4,6-penta-O-galoil- β -D-glucopiranososa (PGG), se une a la proteína CMG2 con alta afinidad (IC₅₀ en rango submicromolar) y además posee actividad antiangiogénica in vitro e in vivo. En el presente trabajo, se sintetizaron análogos del compuesto natural PGG en los que la glucosa se sustituyó por otros azúcares (glucosa, galactosa, manosa, ribosa, trehalosa y maltosa). Además, se emplearon distintos anillos fenólicos (galoilo y 2,3,4-trihidroxibenzoilo) como sustituyentes del azúcar. En el ensayo FRET, se encontró que un derivado de manosa pentasustituido con grupos galoilo (denominado PGM) muestra una afinidad por CMG2 10 veces superior a la del compuesto natural (PGG) y además es un potente inhibidor de angiogénesis in vivo. Este resultado confirma que la afinidad in vitro por la proteína CMG2 es un buen predictor de la inhibición de la migración de células endoteliales ex vivo así como de la actividad antiangiogénica in vivo. Las moléculas descritas en este trabajo, y en particular el derivado más potente, PGM, podrían ser buenos candidatos para el desarrollo de nuevos agentes frente a enfermedades dependientes de angiogénesis, incluido cáncer.

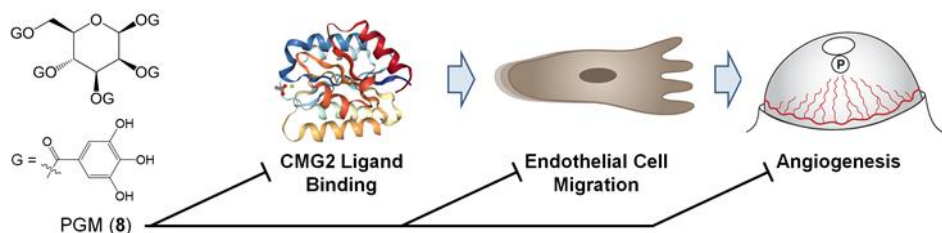


Fig 1. PGM, un derivado de manosa penta-sustituido con grupos galoilo, demostró una afinidad por la proteína CMG2 10 veces superior a la del derivado natural de glucosa (PGG) y además resultó ser inhibidor potente tanto de la migración de células endoteliales como de la angiogénesis

2.- Viral engagement with host (co-)receptors blocked by a novel class of tryptophan dendrimers that targets the 5-fold-axis of the enterovirus-A71 capsid.

El enterovirus no polio A71 (EV-A71) es el enterovirus más neurovirulento y el que ha dado lugar a los brotes más graves del denominado síndrome de "mano-boca-pie" en la última década, con ciclos de epidemia de 2-3 años en todo el mundo, especialmente en la zona Asia –Pacífico, lo que da idea de su gran potencial pandémico. En la actualidad no existen antivirales aprobados para prevenir o tratar las infecciones por dicho virus. En este trabajo, realizado en colaboración con los grupos de los Profs. J. Neyts (Rega Institute, KU Leuven) y S. Hafenstein (Penn State University, USA) se demuestra el mecanismo molecular por el cual una nueva clase de dendrímeros de triptófano, descubierto en nuestro grupo de investigación, inhibe de forma potente (concentraciones en rango nano-picomolar) y selectiva la replicación de EV-A71. El trabajo demuestra que el prototipo de la serie (MADAL-385) inhibe la entrada de EV71 en la célula huésped y su internalización. El mecanismo de MADAL385 difiere del mostrado por los inhibidores de entrada descritos hasta el momento cuyo mecanismo se basa en la

estabilización de la partícula viral. Mediante la selección de cepas virales resistentes, mutagénesis dirigida y crio-electromicroscopía (crio-EM) se ha demostrado que MADAL-385 interacciona con aminoácidos de la proteína VP1 situados alrededor del eje de simetría C5 de la cápsida viral y que una sola molécula se une a cada uno de dichos ejes. De esta forma, MADAL-385 impide la interacción de EV71 con sus (co) receptores celulares, PSGL1 y heparán sulfato, bloqueando la unión del virus a la célula huésped.

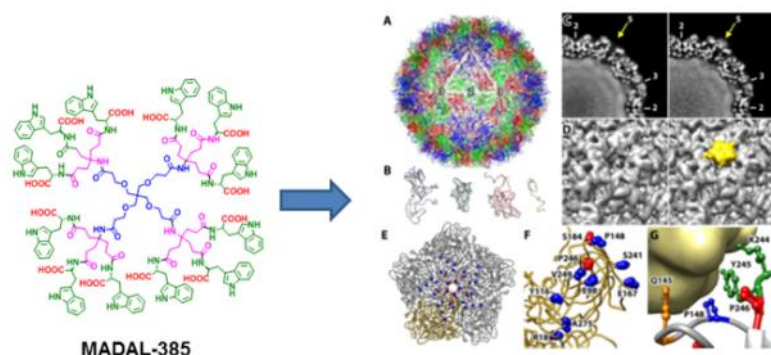


Fig 2. Estructura del dendrímero MADAL-385 y resultados de crio-electromicroscopía en los que se muestra su modo de interacción con la cápsida de EV71

3.- (F)uridylated Peptides Linked to VPg1 of Foot-and-Mouth Disease Virus (FMDV).

El virus de la fiebre aftosa (FMDV) es un virus ARN de la familia Picornaviridae que contiene tres pequeñas proteínas virales (VPs), denominadas VPg1, VPg2 y VPg3, unidas al extremo-50 del genoma viral. Estas proteínas VPg actúan como cebadores para la replicación de ARN, que se inicia mediante la unión consecutiva de dos moléculas UMP al grupo hidroxilo de la Tyr3 de la VPg. Este proceso, denominado uridilación, es catalizado por la ARN polimerasa dependiente de ARN viral denominada 3Dpol. El trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP) es un potente inhibidor competitivo de la uridilación de VPg.

El análisis de péptidos mostró que la FUMP se une covalentemente a la Tyr3 de la VPg. Esta fluorouridilación impide la posterior incorporación del segundo residuo de UMP. Sin embargo, las bases moleculares mediante las que la FUMP incorporada bloquea la incorporación de la segunda molécula de UMP aún se desconoce. En este trabajo, realizado en colaboración con los grupos de los Profs. F. Gago (Universidad de Alcalá) y N. Verdaguer (IBMB-CSIC), con el fin de investigar el mecanismo de inhibición de la uridilación de VPg por FUMP, hemos preparado un modelo simplificado de 15 aminoácidos de VPg1 que contiene FUMP y estudiamos su estructura cristalina de rayos X en complejo con 3Dpol. Desafortunadamente, la VPg1 fluorouridilada se encontraba desordenada en el interior de la proteína y no era visible en los mapas de densidad electrónica; sin embargo, la estructura de 3Dpol en presencia de VPg1-FUMP mostró un movimiento de 8 Å, del bucle $\beta 9$ - $\alpha 11$ de la polimerasa hacia la cavidad del sitio activo en relación con el complejo de 3Dpol, con VPg1-UMP. La reorganización conformacional de este bucle que precede al motivo 3Dpol B parece bloquear el acceso del nucleótido molde a la cavidad catalítica. Este resultado puede ser útil en el diseño de nuevos antivirales no solo contra el FMDV sino también contra otros picornavirus, ya que todos los miembros de esta familia requieren de la uridilación de sus proteínas VPg para iniciar la síntesis de ARN viral.

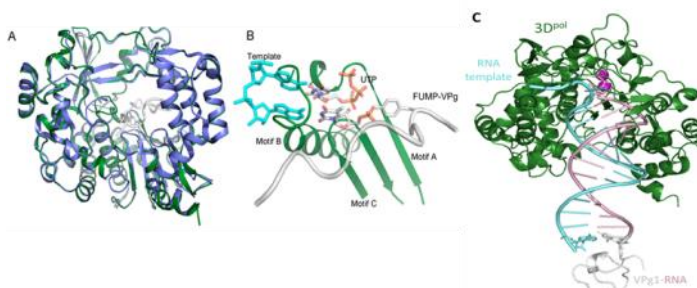


Fig 3. (A) Estructuras de FMDV 3Dpol (verde) cristalizada en presencia de VPg fluorouridilada. La estructura de 3Dpol VPg1 uridilada previamente se ha superpuesto para ilustrar las diferencias conformacionales (3Dpol está en azul y la molécula UMP-VPg1 en blanco) (B) Primer plano de la cavidad catalítica de la polimerasa en 3Dpol FUMP-VPg1. (C) Modelo del complejo replicativo FMDV 3Dpol con una cadena de ARN en elongación (rosa) se ha utilizado resto del ARN genómico (cian) como molde

4.- Pyrrolopyrimidine vs Imidazole-Phenyl-Thiazole Scaffolds in Nonpeptidic Dimerization Inhibitors of *Leishmania infantum* Trypanothione Reductase

La disrupción de las interacciones proteína-proteína, de enzimas oligoméricas esenciales, por moléculas pequeñas representa un gran desafío. Recientemente, hemos descrito que algunos péptidos lineales y cíclicos derivados de una región α -helicoidal presente en la interfaz homodimérica de la trypanothione reductase de *Leishmania infantum* (*Li*-TryR) mostraron potentes efectos tanto en la dimerización como en la actividad redox de esta enzima esencial. En este trabajo, llevado a cabo en colaboración con los grupos de Profs F. Gago y A. Jiménez (Universidad de Alcalá), describimos nuestros primeros pasos hacia el diseño de moléculas pequeñas no peptídicas como disruptores de la dimerización de *Li*-TryR utilizando un enfoque proteomimético. Los esqueletos de pirrolopirimidina y 5-6-5 imidazol-feniltiazol miméticos de α -hélices se decoraron adecuadamente con sustituyentes que podrían mimetizar tres residuos clave (K, Q e I) del péptido lineal prototipo (PKIIQSVGIS-Nle-K-Nle). Para su síntesis se requirió una amplia optimización de las metodologías sintéticas descritas anteriormente. Así, se sintetizó una quimioteca de 15 compuestos portadores de diferentes sustituyentes hidrófobos alquilo y aromáticos. Los análogos basados en el esqueleto de imidazol-feniltiazol superaron a los derivados basados en el de pirrolopirimidina tanto en lo que respecta a la inhibición de la enzima como a la eliminación de parásitos extracelulares e intracelulares en el cultivo celular. Los compuestos de imidazol-feniltiazol más activos inhiben la *Li*-TryR y evitan el crecimiento de los parásitos a bajas concentraciones micromolares similares a las del péptido prototipo. La fluorescencia intrínseca de estos compuestos dentro de los parásitos demuestra visualmente su buena permeabilidad en comparación con los disruptores peptídicos de la dimerización de *Li*-TryR anteriores.

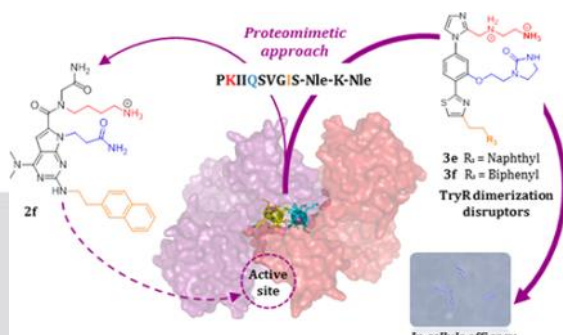


Fig 4. Disruptores no peptídicos de la dimerización *Li*-TryR

Instituto de
Química Médica

5.- 1st REARBOVIR WORKSHOP

El grupo de nucleósidos y análogos coordina una red temática de antivirales frente a enfermedades arbovirales, financiada por las Acciones de Dinamización Redes de Excelencia (Ref: **SAF2016-81856-REDT**, www.rearbovir.com). Las enfermedades arbovirales constituyen un grupo particularmente alarmante dentro de las enfermedades virales (re)emergentes ya que son transmitidas por artrópodos (especialmente mosquitos) infectados. Forman parte de este grupo de enfermedades la fiebre del dengue, la fiebre Zika, la fiebre chikungunya, la fiebre amarilla o la fiebre del virus del Nilo Occidental. La red REARBOVIR reúne a 7 grupos de investigación en química médica, modelado molecular, biología y virología molecular, expertos en modelos animales y vectores, y en diagnóstico de laboratorio de pacientes infectados, con el fin común de avanzar en el desarrollo de antivirales frente a estas enfermedades. Los días 19 y 20 de febrero de 2019 organizamos el 1er REARBOVIR Workshop en la Residencia de Estudiantes en Madrid con la participación de todos los grupos integrantes y conferenciantes invitados. El entorno privilegiado de la Residencia permitió un intercambio muy fructífero de hipótesis de trabajo y resultados entre los participantes.



Fig 5. Participantes en el 1er REARBOVIR Workshop en la Residencia de Estudiantes los días 19 y 20 de febrero de 2019

Patentes

Peptides containing D-alanine (D-Ala) or related amino alcohols

Nº de solicitud: **P201931007**

Inventores: F. García del Portillo, G. Rico Pérez, E. Ramos Marqués, A. San-Félix, S. Velázquez, S. de la Puente, E. García Doyagüez, S. de Castro, G. Pucciarelli

Titulares: CSIC y UAM

Fecha de prioridad: 19 de noviembre de 2019

PUBLICACIONES DESTACADAS DE 2019

Bueno, O.; Gargantilla, M.; Estévez-Gallego, J.; Martins, S.; Días, J. F.; Camarasa, M. J.; Liekens, S.; Pérez-Pérez, M. J.; Priego, E. M. **Diphenyl ether derivatives occupy the expanded binding site of cyclohexanone compounds at the colchicine site in tubulin by movement of the α T5 loop.** *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 172, 195-208.

De Castro, S.; Ferrer-Orta, C.; Mills, A.; Fernández-Cureses, G.; Gago, F.; Verdaguer, N.; Camarasa, M.J. (F) **uridylylated Peptides Linked to VPg1 of Foot-and- Mouth Disease Virus (FMDV): Design, Synthesis and X-Ray Crystallography of the Complexes with FMDV RNA-dependent RNA polymerase.** *Molecules*, 2019, 24, 2360-2374.

Sun, L.; Lee, H.; Thibaut, H.J.; Rivero-Buceta, E.; Martínez-Gualda, B.; Delang, L.; Leyssen, P.; Gago, F.; San-Félix, A.; Hafenstein, S.; Mirabelli, C.; Neyts, J. **Viral engagement with host (co-)receptors blocked by a novel class of tryptophan dendrimers that targets the 5-fold-axis of the enterovirus-A71 capsid.** *Plos Pathogens*, 2019, 15, e1007760.

Revuelto, A.; Ruiz-Santaquiteria, M.; de Lucio, H.; Gamo, A.; Carriles, A. A.; Gutiérrez, K. J.; Sánchez-Murcia, P. A.; Hermoso, J. A.; Gago, F.; Camarasa, M. J.; Jiménez-Ruiz, A.; Velázquez, S. **From peptide to non-peptide dimerization inhibitors of trypanothione reductase with potent activity against Leishmania infantum: the pyrrolopyrimidine vs the imidazole-phenyl-thiazole scaffold.** *ACS Infect. Dis.*, 2019, 5, 873-889.

Doyagüez, E.; Carrero, P.; Madrona, A.; Martínez-Gualda, B.; Camarasa, M.-J.; Jimeno, M. L.; Bennallack, P.; Finnell, J.; Tsang, T.; Christensen, K.; San-Felix, A.; Rogers, M. **Galloyl carbohydrates with antiangiogenic activity mediated by Capillary Morphogenesis Gene 2 (CMG2) protein binding.** *J. Med. Chem.* 2019, 62, 3958-3979.

Grupo de Peptidomiméticos



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

M^a del Rosario González Muñiz
M^a del Rosario Herranz Herranz
Mercedes Martín Martínez
M^a Jesús Pérez de Vega
Marta Gutiérrez Rodríguez

Investigador Científico
Investigador Científico
Científico Titular
Científico Titular
Científico Titular

Personal asociado

M^a Ángeles Bonache de Marcos

Personal Laboral

Postdoctorales

Alberto Ponce García

Contratado Postdoctoral

Personal en formación

Luis Calahorra Rio
Carolina Izquierdo García
Cristina Martín Escura
Julia Díez Bravo
Jessy Andrea Medina Fuentes

Predoctoral Contratado
Predoctoral Contratado
Doctorado Industrial
Técnico de laboratorio
Técnico de laboratorio

Web

<http://www.iqm.csic.es/grupo-peptidomimeticos/>



ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

Dentro del campo de Peptidomiméticos, en los últimos años el grupo ha centrado su actividad en tres líneas de investigación principales: a) obtención de moduladores de interacciones proteína-proteína implicadas en neurodegeneración y sistema cardiovascular; b) modulación de canales iónicos y proteínas asociadas, en la búsqueda de nuevos agentes analgésicos, antitumorales, cardiovasculares y neuroprotectores; c) biosensores fluorescentes como herramientas para el estudio de interacciones proteína-proteína. Además, trabaja en investigación transversal en química biológica, para el desarrollo de nuevas herramientas de utilidad general en el campo de los peptidomiméticos, incluyendo metodologías de modelización molecular, cribado virtual, generación de diversidad molecular y diseño y síntesis de miméticos de estructura secundaria.

En cuanto al tipo de compuestos, el grupo trabaja tanto en péptidos como en moléculas pequeñas. Las características biofísicas y la evaluación biológica de las moléculas preparadas se realizan normalmente con la asistencia de grupos externos, nacionales e internacionales.

Son constantes del grupo la colaboración con empresas del sector farmacéutico y biotecnológico, así como la formación multidisciplinar de jóvenes investigadores

Within the field of Peptidomimetics, in recent years, the group has focused its activity on three main lines of research: a) obtaining modulators of protein-protein interactions involved in neurodegeneration and the cardiovascular system; b) modulation of ion channels and associated proteins, in search of new analgesic, anti-tumor, cardiovascular and neuroprotective agents; c) fluorescent biosensors as tools for studying protein-protein interactions. In addition, the group works in cross-sectional research in biological chemistry, for the development of new tools of general utility in the field of peptidomimetics, including molecular modeling, virtual screening, generation of molecular diversity, and design and synthesis of secondary structure mimetics.

The biophysical characterization and the biological evaluation of the prepared molecules are normally performed in collaboration with external, national and international groups.

Collaboration with companies in the pharmaceutical and biotechnology sectors are constant, as well as the multidisciplinary training of young researchers.

Financiación

SAF2015-66275-C2-02R (2016-2019)

Algesic sensitization of nociceptors in chronic pain: mechanisms and pharmacological intervention

IP: González R.

Entidad financiadora: MINECO, Dirección General de Investigación Científica y Técnica.

BFU2015-67284-R (2016-2019)

Herramientas para el estudio de interacciones proteína-proteína: Aplicación al estudio y validación de la proteína DREAM como diana terapéutica

IP: Herranz M. R. y Gutiérrez M.

Entidad financiadora: MINECO, Dirección General de Investigación Científica y Técnica.

IONCHAN-IMMUNRESPON (BM1406) (2015-2019)

Ion Channels and Immune Response toward a global understanding of immune cell physiology and for new therapeutic approaches

IP: Gutiérrez M.

Entidad financiadora: EU, Cost Action

IND2017/BMD-7673 (2018-2021)

Desarrollo preclínico de antagonistas de canales TRPM8 para el tratamiento de la alodinia asociada a quimioterapia antitumoral

IP: González R.

Entidad financiadora: Comunidad de Madrid

201880E109 (2018-2021)

Desarrollo de pequeñas moléculas y biosensores para el estudio de interacciones proteína-proteína

IP: Martín M.

Entidad financiadora: CSIC

201980E030 (2019-2021)

Modulación directa o indirecta de canales TRP

IP: González R.

Entidad financiadora: CSIC

RTI2018-097189-B-C22 (2019-2021)

A pre-clinical human nociceptive in vitro model for investigating sexual dimorphism in chronic migraine and screening drug candidates

IP: González R. y Martín M.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Plan Nacional



Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD DESTACADA DEL 2019

Dentro de nuestras actividades relacionadas con la búsqueda de moduladores de interacciones proteína-proteína se ha descrito un nuevo ligando del sensor neuronal DREAM (IQM-PC330), siguiendo una aproximación multidisciplinar. Este compuesto constituye una herramienta química útil para investigar el interactoma de DREAM. Además, se ha identificado y validado un nuevo sitio de unión en la proteína DREAM, clave para la unión de ligandos y la modulación de su actividad. IQM-PC330, es un modulador de la interacción DREAM/ATF6 y DREAM/Kv4.3, y posee actividad celular *in vitro* e *in vivo* en un modelo de la enfermedad de Huntington. *Sci. Rep.* 2019, 13; 9 (1), 7260.

En cuanto a las actividades relacionadas con canales iónicos, se ha descrito un nuevo modulador alostérico positivo (PAM) de canales nicotínicos $\alpha 7$, RGM079, que tiene un perfil farmacocinético equilibrado y propiedades antioxidantes comparables o incluso superiores a diferentes polifenoles naturales. Además, muestra propiedades neuroprotectoras en cultivos primarios de neuronas corticales de rata frente a estímulos tóxicos como el ácido okadaico y el péptido amiloide ($A\beta 1-42$). Finalmente, posee actividad analgésica *in vivo* en un modelo de dolor inflamatorio (*ACS Chem. Neurosci.* 2019, 10 (8), 3900-3909).

Como integrantes de la acción Cost BM113, participamos en la escritura de un libro titulado "Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor- Cell Biology to Translational Medicine", editado por IntechOpen, siendo los editores el coordinador y otro miembro de la red. Nuestra contribución se centró en las aproximaciones terapéuticas para modular el receptor mineralocorticoide (MR), describiendo las diferentes familias de antagonistas no esteroideos, con un enfoque especial en los compuestos en desarrollo clínico. Además, se realizó un análisis de las estructuras tridimensionales conocidas de los antagonistas de MR no esteroideos en complejo con el dominio de unión a ligando de MR (LBD). Hasta el momento, este capítulo de libro se ha descargado 100 veces.

Dentro de la línea de investigación encaminada a la búsqueda de moduladores de las interacciones de las KChIPs (proteínas accesorias con canales de potasio), la patente europea "Modulating compounds of KChIP2 and its use for the treatment of cardiovascular pathologies" (EP18382890.4.) ha sido extendida a PCT/EP2019/083432.

Patentes

Modulating compounds of KChIP2 and its use for the treatment of cardiovascular pathologies

Nº de solicitud: **PCT/EP2019/083432**

Inventores: M. Gutiérrez-Rodríguez, C. Valenzuela, M. Martín-Martínez, C. Delgado, J. R. Naranjo.

Titulares: CSIC y UAM

Fecha de prioridad: 14 de diciembre de 2018

PUBLICACIONES DESTACADAS DE 2019

López-Hurtado, A.; Peraza, D. A.; Cercós, P.; Lagartera, L.; Gonzalez, P.; Dopazo, X.M.; Herranz, R.; Gonzalez, T.; Martín-Martínez, M.; Mellström, B.; Naranjo, J.R.; Valenzuela, C.; Gutierrez-Rodriguez, M. **Targeting the Downstream Regulatory Element Antagonist Modulator (DREAM) with small-molecules for the treatment of Huntington's disease.** *Sci. Rep.* 2019, 13; 9 (1), 7260.

Pérez De Vega, M.J., Fernandez-Mendivil, C., De La Torre Martínez, R., González-Rodríguez, S., Mullet, J., Sala, F., Sala, S., Criado, M., Moreno-Fernández, S., Miguel, M., Fernández-Carvajal, A., Ferrer-Montiel, A., López, M.G., González-Muñiz, R. **1-(2',5'-Dihydroxyphenyl)-3-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1-propanone (RGM079): A Positive Allosteric Modulator of $\alpha 7$ Nicotinic Receptors with Analgesic and Neuroprotective Activity** (2019) *ACS Chemical Neuroscience*, 10 (8), pp. 3900-3909

Pérez-Gordillo, F.L., Pérez de Vega, M.J., Gerona-Navarro, G., Rodríguez, Y., Alvarez de la Rosa, D., González-Muñiz, R., Martín-Martínez, M. **"Advances in the Development of Non-steroidal Mineralocorticoid-receptor Antagonists", in Aldosterone- Mineralocorticoid Receptor- Cell Biology to Translational Medicine.** 2019, 257-275

Grupo de Química Biomédica



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

Francisco Sánchez Sancho

Científico Titular

Personal asociado

José María Cumella Montánchez

Personal laboral

Personal en formación

María Gracia Baquero Gálvez

Predoctoral Fundación La Caixa

Ana María González Fuente

Predoctoral Contratado

Andrés Arribas Domingo

JAIE-Intro y Trabajo de Fin de Master (TFM)

Web

<http://www.iqm.csic.es/quimica-biomedica/>

IQM

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

Nuestro grupo de investigación trabaja en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos y herramientas farmacológicas, dirigidos al tratamiento y diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Empleamos modernas metodologías de síntesis orgánica, así como herramientas y conceptos innovadores propios de la investigación en química médica, para su posterior aplicación en medicina.

Colaboramos con grupos de investigación en las áreas de química, biología, medicina y nanotecnología para el diseño y desarrollo de nuestros proyectos. Asimismo, establecemos contratos de apoyo tecnológico con empresas privadas del sector para el desarrollo de proyectos específicos relacionados.

Líneas de investigación:

- Síntesis y desarrollo de nuevos radiotrazadores PET para el diagnóstico in vivo de la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías.
- Nuevos fármacos selectivos frente a células madre tumorales. Una nueva aproximación para el tratamiento del cáncer.

Our research group works on the design and development of new drugs and pharmacological tools, aimed at the treatment and diagnosis of neurodegenerative diseases and cancer. We employ modern methods of organic synthesis as well as tools and concepts own innovative research in medicinal chemistry, for subsequent application in medicine.

We collaborate with research groups in the areas of chemistry, biology, medicine and nanotechnology for the design and development of our projects. Also we establish technological support contracts with private companies in the sector for the development of specific projects.

Research lines:

- *Synthesis and development of new PET radiotracers for the in vivo diagnosis of Alzheimer's disease and other tauopathies.*
- *New selective drugs against tumor stem cells. A new approach to cancer treatment.*

Financiación

RTI2018-096520-B-I00 (2019-2021)

Derivados de oxindol como ligandos selectivos de tau. Nuevas reacciones de ácidos borónicos en ausencia de metales de transición

IP: Sánchez Sancho F.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

PUBLICACIONES DESTACADAS DE 2019

Aguado, T.; Romero-Revilla, J. A.; Granados, R.; Campuzano, S.; Torrente-Rodríguez, R. M.; Cuesta, Á. M.; Albiñana, V.; Botella, L. M.; Santamaría, S.; García-Sanz, J. A.; Pingarrón, J. M.; Sánchez-Sancho, F.; Sánchez-Puelles, J.-M. **11PS04 is a new chemical entity identified by microRNA-based biosensing with promising therapeutic potential against cancer stem cells.** Scientific Reports 2019, 9, 11916.

Química Médica

Grupo de Química Teórica



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

Ibon Alkorta Osoro

Profesión de Investigación

José Elguero Bertolini

Profesor de Investigación “ad honorem”

Web

<http://www.iqm.csic.es/grupo-quimica-teorica/>

IQM

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

Estudio de interacciones débiles utilizando técnicas *ab initio*.

El grupo teórico del IQM usa métodos computacionales de modelado molecular para el estudio de interacciones y propiedades químico-físicas.

Las principales líneas de investigación del grupo se pueden agrupar en torno a tres áreas distintas de la química teórica y computacional. En primer lugar, la discriminación quiral de moléculas de interés biológico. En segundo lugar, el estudio de interacciones moleculares débiles, como los enlaces hidrógeno-halógeno, las interacciones calcógeno y, recientemente, ha centrado sus esfuerzos en la comprensión de los enlaces pnicógeno. Por último, también trabaja en el estudio de las propiedades de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de una gran variedad de sistemas moleculares, por medio de cálculos teóricos.

Studying weak interactions using ab initio techniques.

The theoretical group of the IQM uses computational methods of molecular modeling for the study of interactions and chemical-physical properties.

The main lines of research of the group can be grouped around three different areas of theoretical and computer chemistry. First, chiral discrimination of molecules of biological interest. Secondly, the study of debut molecular interactions, such as hydrogen-halogen bonds, and chalcogen interactions, has recently focused its efforts on understanding panchogenic bonds. Finally, it also works in the study of the properties of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) of a wide variety of molecular systems, through theoretical calculations.

Financiación

PGC2018-094644-B-C22 (2019-2021)

Diseño y Caracterización de nuevos Materiales Moleculares y optimización de fármacos: Sinergia experimento y teoría

IP: Yañez M.

Coordinador IQM: Alkorta I.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades

PUBLICACIONES DESTACADAS DE 2019

JE Bertolini, I Alkorta. **Acidez geométrica y la última publicación de Josep Castells en Anales de Química. Anales de Química 2019**, 115 (1), 22-25

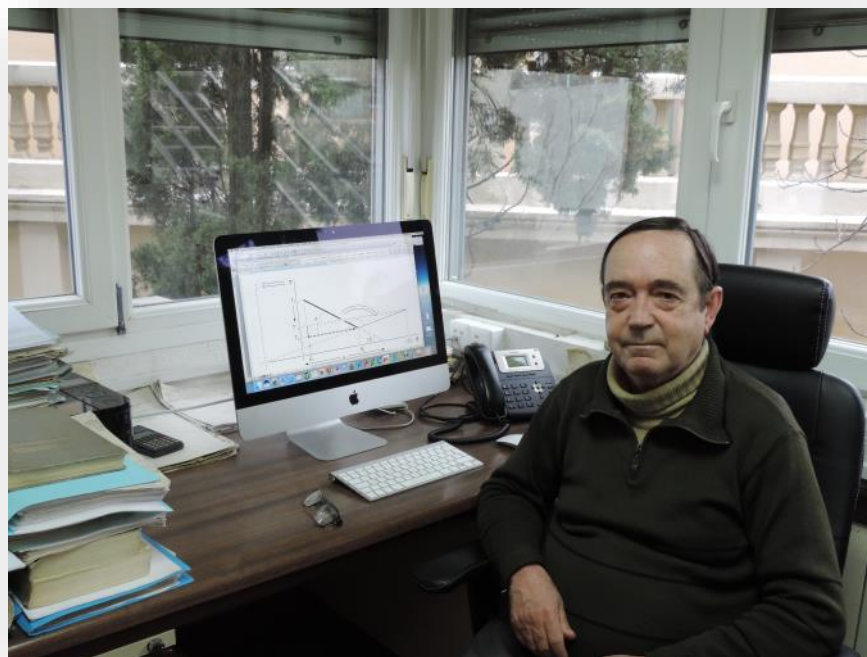
I Alkorta, AC Legon. **Non-Covalent Interactions Involving Alkaline-Earth Atoms and Lewis Bases B: An ab Initio Investigation of Beryllium and Magnesium Bonds, B... MR2 (M= Be or Mg, and R= H, F or CH3).** Inorganics 2019, 7 (3), 35

I Alkorta, J Elguero. **Interaction of N-Heterocyclic Carbenes and Simple Carbenes with Small Molecules (One to Three Atoms) Excluding Metals: Formation of Covalent C-X Bonds.** Journal of Heterocyclic Chemistry 2019, 56 (2), 359-370

IQM

Instituto de
Química Médica

Grupo de Termoquímica Terapéutica



PERSONAL

Investigadores de Plantilla

Francisco Ros Cebriá

Científico Titular

Web

<http://www.iqm.csic.es/termoquimica-terapeutica/>

IQM

Instituto de
Química Médica

ACTIVIDAD CIENTÍFICA DESARROLLADA POR EL GRUPO

La termoquímica terapéutica trata de los aspectos termoquímicos, y en general termodinámicos, relativos a los fármacos y a la acción de estos en el organismo, y relativos asimismo a la función de las moléculas biológicas en los procesos bioquímicos implicados en sucesos patológicos o en secuencias metabólicas. Esos aspectos termodinámicos incluyen los calores de reacción química o de interacción entre moléculas y sus correspondientes entropías y energías libres.

La afinidad química, sea como energía libre o como entropía según las condiciones en que tenga lugar una reacción química y como indicador de la tendencia a alcanzar el equilibrio final para la reacción, permite una introspección de la dinámica del proceso en cuanto al tiempo. La entropía, específicamente, está asociada al tiempo de forma directa, lo cual está a su vez relacionado con la irreversibilidad termodinámica de las transformaciones y procesos que tienen lugar en la naturaleza. Los procesos llamados irreversibles en sentido termodinámico suceden durante un periodo de tiempo debido precisamente a unas situaciones intermedias en las que el equilibrio termodinámico no puede existir por definición. La entropía permite de forma global una evaluación temporal de los procesos biológicos, y está asociada a la cinética de los procesos bioquímicos catalizados por enzimas y a la farmacocinética de fármacos.

Nuestras investigaciones consisten en la síntesis química de compuestos orgánicos de molécula pequeña en su función de fármacos o metabolitos, y en el estudio de su efecto en la distribución de sustancias en el organismo, así como en el estudio de sus propiedades termoquímicas. Estudiamos compuestos altamente ramificados de elevada lipofilia y que son reguladores del transporte de fármacos o metabolitos a través de la membrana citoplasmática y de la barrera hematoencefálica. Estos compuestos han dado lugar a una serie pionera de artículos que lleva el nombre de los compuestos: "Branched-Chain Organic Compounds".

En la faceta estrictamente energética determinamos experimentalmente los calores de combustión y las capacidades caloríficas de moléculas con relevancia farmacológica o bioquímica, tales como ácidos barbitúricos y bases pirimídicas. A partir de los calores de combustión se pueden determinar los calores de reacción para otras reacciones de los compuestos mientras que las capacidades caloríficas son necesarias para la determinación de entropías absolutas. Realizamos cálculos teóricos de propiedades termodinámicas y fisicoquímicas de estos materiales, propiedades tales como la entropía y la energía potencial, mediante novedosos procedimientos analíticos de tipo variacional basados en la termodinámica estadística.

Hemos iniciado una línea puramente teórica sobre el espacio entropía-tiempo por su significación en la evaluación en el tiempo de los procesos biológicos.

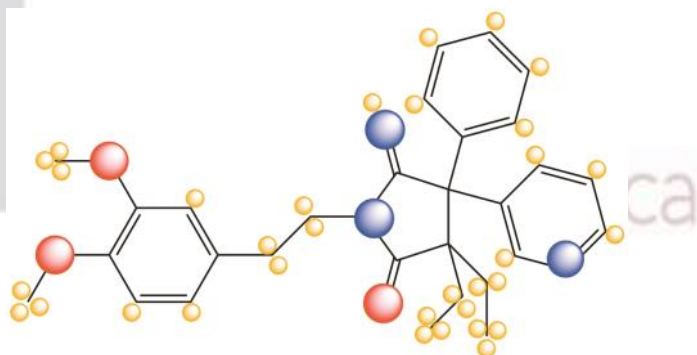
Therapeutical thermochemistry deals with the thermochemical features and in general the thermodynamical features relative to drugs and their action in the body. It refers as well to the thermodynamical features concerning the function of biomolecules in biochemical processes involved in pathological events or in metabolic sequences. Such thermal characteristics include the heat of chemical reactions and the heat of interaction between molecules, and the corresponding entropies and free energies.

Chemical affinity, either as free energy or as entropy depending on the conditions for chemical reaction, is an indicator for the ability of a reaction to reach its final state. It thus allows for an insight of the dynamics of the process with respect to time. Specifically entropy is directly associated with time, what is connected with the thermodynamic irreversibility of the phenomena and processes occurring in nature. So-called irreversible thermodynamic processes take place in time through passing intermediate stages in which thermodynamic equilibrium cannot exist by definition. Entropy allows in a global way for an evaluation of biological processes in time. Entropy is thus associated with the kinetics of biological reactions and with the pharmacokinetics of drugs.

We are concerned in the synthesis of small-molecule organic compounds in the role of drugs or metabolites. The distribution of these substances in the body and the their thermochemical properties also is a concern to us. We thus deal with highly branched, lipophilic compounds that regulate the transport of drugs and metabolites through the plasma membrane and the hematoencephalic barrier. Those compounds have given rise to a pioneering series of articles entitled "Branched-Chain Organic Compounds".

From an energy viewpoint, we experimentally determine the heats of combustion and the heat capacities of molecules having pharmacological or biochemical relevance, such as barbituric acids and pyrimidine bases. With the heats of combustion the heats for other reactions can be obtained while the heat capacities are required to determine absolute entropies. We carry out theoretical calculations of thermodynamic or physicochemical properties of those materials, such as the entropy or the potential energy. For this purpose we use novel variational procedures based on statistical thermodynamics.

We have recently begun theoretical investigations about the entropy-time space on account of its significance to the time evaluation of biological processes.



ACTIVIDAD DESTACADA DEL 2019

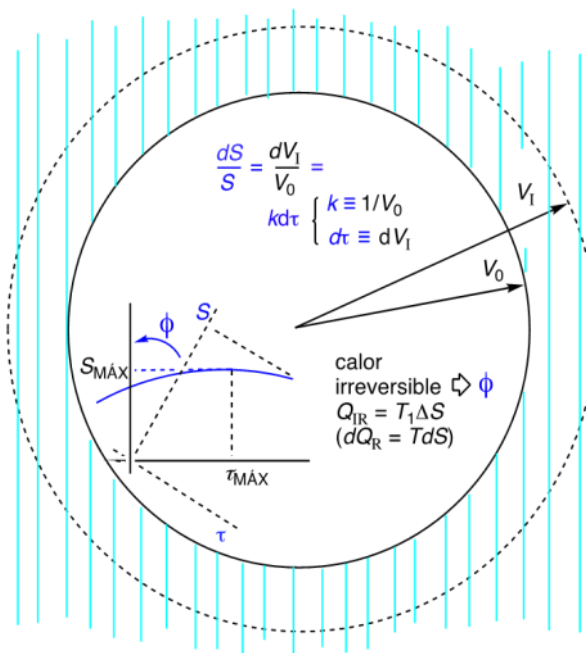
En el marco de las investigaciones teóricas se ha concluido el desarrollo principal de las ecuaciones matemáticas fundamentales que rigen la relación entre la entropía y el tiempo, las cuales han sido deducidas de forma completa y han sido demostradas rigurosamente. Se han publicado estos resultados de forma preliminar, aparte de una prepublicación completa de los resultados en Digital CSIC (artículo, identificador permanente <http://hdl.handle.net/10261/184108>).

Para la deducción de las ecuaciones se ha introducido un concepto innovador: el de volumen interno, en los cuerpos o sistemas en evolución. La relevancia teórica del volumen interno reside en que permite definir la ecuación básica de la relación entropía-tiempo (relación S-t) en términos de una constante cinética ($dS/dt = kS$, k constante) característica de cada proceso.

Un resultado adicional a destacar es que el espacio entropía-tiempo es un espacio que está "relativizado" como consecuencia de la irreversibilidad termodinámica de los procesos naturales. Esta irreversibilidad se traduce en un giro del sistema de coordenadas cartesianas S-t de la ecuación correspondiente al proceso reversible ideal. El giro da origen a un máximo de la curva S-t para el punto de equilibrio termodinámico final del proceso irreversible. El ángulo de giro del sistema de coordenadas coincide con el grado de irreversibilidad del proceso.

Las conclusiones generales más relevantes son:

- La introducción no ambigua de una constante cierta permite consolidar un espacio entropía-tiempo de naturaleza física.
- El espacio entropía-tiempo se distorsiona en función del grado de irreversibilidad del proceso específico.

RELACIÓN ENTROPÍA-TIEMPO $S = f(\tau)$

Proceso reversible ideal:

$$S = S_2 - (S_2 - S_1)e^{-k\tau}$$

Proceso irreversible real:

$$S + (\tau + a)\sin\phi\cos\phi = b\cos\phi\{1 - e^{k[\tan\phi - (\tau + a)\cos\phi]}\} + c$$

PUBLICACIONES DESTACADAS DE 2019

F. Ros, "Novel Determination of Potential Energy of Cohesion in Solids and Liquids. Time Efficiency of Potential Energy in Thermal Processes", Advances in Energy Research, 2019, Vol. 31, pp. 1-44, J. Acosta (Editor), Nova Science Publishers, New York (USA), ISBN 978-1-53616-271-4.

Química Médica

SERVICIOS CIENTÍFICO TÉCNICOS



Servicio de Análisis Instrumental

PERSONAL:

Felipe Luis Pérez Gordillo
Daniel Sánchez Miguel

Técnico especializado
Garantía Juvenil

La Unidad de Análisis Instrumental proporciona una labor de apoyo a las tareas de investigación de todo el personal del IQM, así como a otros centros del CSIC y organismos externos (universidad, OPIs, centros privados, etc).

Nuestro trabajo se centra principalmente en el uso de técnicas analíticas instrumentales para el estudio de compuestos orgánicos. Empleamos la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) a escala analítica para el análisis cualitativo y cuantitativo y a escala semipreparativa para la purificación de mezclas complejas. También tenemos un equipo potenciométrico (Sirius T3) para la evaluación de propiedades físico-químicas como la solubilidad intrínseca, el pKa y el logP. Por último, disponemos de un espectrofotómetro UV-Vis con lector de placas que usamos para realizar estudios de solubilidad termodinámica y cinética.

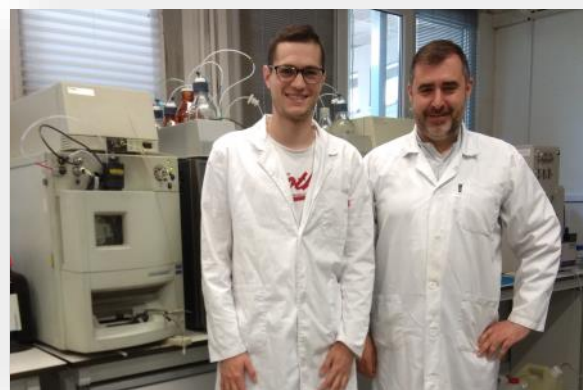
Para ejecutar estas tareas se dispone actualmente de los siguientes equipos:

Espectrofotómetro Multiskan

Para el registro de espectros UV-VIS, con lector de placas de 96 pocillos.

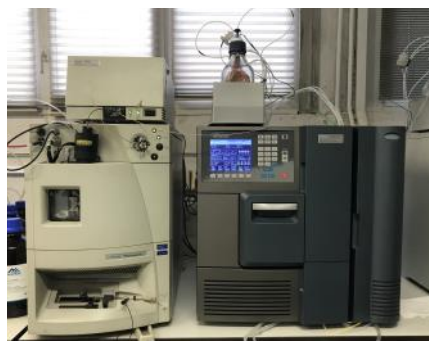


Sirius T3, con detector potenciométrico



LC-MS Waters equipado con un:

- Módulo cromatográfico (Alliance 2695)
- Detector de diodos integrados (PDA 2996)
- Espectrómetro de masas cuadrupolar (Micro-masas ZQ)



LC-MS semipreparativo Waters que incluye:

- Gestor de muestras (2767 Sample Manager)
- Sistema organizador de fluidos (System Fluidics Organizer)
- Detector de diodos integrados (PDA 2998)
- Espectrómetro de masas cuadrupolar (3100 Mass Detector)
- Rango de masas 50-2000 u
- Fuente de ionización ESI (Electrospray)

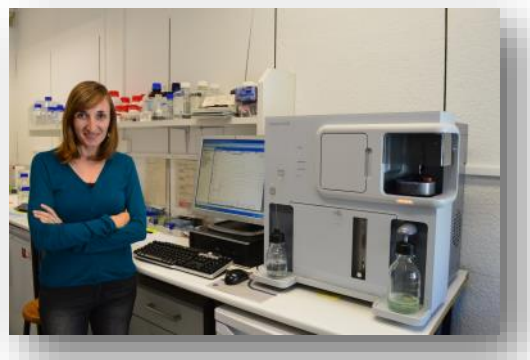


Servicio de Interacciones Biofísicas

PERSONAL

Laura Lagartera Ortiz

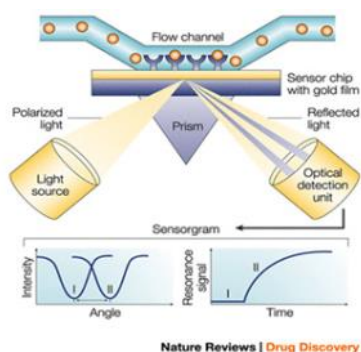
Titulado Superior



El **Servicio de Resonancia de Plasmón de Superficie (SPR)** del Instituto de Química Médica (IQM) proporciona apoyo al personal investigador del IQM, a otros centros del CSIC y a diversos organismos externos (Universidad, OPIs, Centros privados, etc).

En el campo de la química médica la tecnología SPR es una de las más novedosas puesto que debido a su gran sensibilidad puede detectar interacciones directas del tipo fármaco-diana que no es posible mediante el empleo de otras técnicas.

La unidad dispone de un equipo Biacore X-100 que permite detectar y monitorizar interacciones entre dos o más moléculas en tiempo real sin emplear ningún tipo de marcaje. Los estudios que pueden llevarse a cabo sirven para determinar la especificidad entre dos o más compuestos y/o para caracterizar la cinética y afinidad de dicha interacción. Con el análisis de los datos se obtienen las constantes de velocidad así como de asociación/disociación del complejo formado. También se emplea para estudiar interacciones a diferentes temperaturas.



El ligando es inmovilizado a la superficie de un chip (formado por una matriz modificada sobre una capa de oro). Cuando se da la interacción entre el analito-ligando se produce un desplazamiento en la intensidad del ángulo reflejado. Este desplazamiento es proporcional al cambio de masa producida sobre la superficie del chip. Todo este proceso se refleja en un sensorgrama.

Durante este año 2019, en el Servicio de SPR se ha trabajado en varias direcciones. A nivel científico-técnico, el tipo de interacciones estudiadas han sido de muy distinta índole: proteína-molécula pequeña, proteína-péptido, anticuerpo-péptido, ADN-molécula pequeña, proteína-azúcares, y mutantes proteicos-ligandos. Estamos ante una técnica muy útil a la hora de

estudiar interacciones moleculares a distintos niveles de los procesos implicados en el desarrollo de un fármaco. En este sentido, se han realizado 'screenings' de fragmentos como posibles candidatos a fármacos frente a dianas terapéuticas como proteínas implicadas en cáncer y en enfermedades degenerativas. Además se han realizado medidas a diferentes temperaturas para obtener datos termodinámicos en interacciones proteína-ligando y se han realizado estudios de selectividad de ligandos mediante el empleo de mutantes proteicos.

Por otra parte, en este período los servicios realizados para investigadores del IQM se han reflejado tanto en artículos publicados y en preparación, como su inclusión en trabajos fin de máster y de doctorado.

A nivel externo se han realizado trabajos principalmente a otros centros del CSIC y Universidades, así como para empresas nacionales pertenecientes al área biotecnológica. Además se han firmado acuerdos con empresas nuevas, lo que ha propiciado una difusión mayor en el ámbito biotecnológico empresarial.

El Servicio incluye el asesoramiento tanto a nivel técnico como científico al usuario, lo que ha supuesto la apertura de nuevas vías de colaboración.

A finales de este año se ha incorporado al Servicio un calorímetro de valoración isoterma (ITC), con el que se pretende ampliar la información de carácter biofísico con especial aplicación a la caracterización termodinámica de posibles candidatos a fármacos.

Os invitamos a visitar nuestra página web: <http://www.iqm.csic.es/unidades-de-apoyo/>

Instituto de
Química Médica

PUBLICACIONES



1. Manzano, J.I., Cueto-Díaz, E.J., Olías-Molero, A.I., Perea, A., Herraiz, T., Torrado, J.J., Alunda, J.M., Gamarro, F., Dardonville, C. Discovery and Pharmacological Studies of 4-Hydroxyphenyl-Derived Phosphonium Salts Active in a Mouse Model of Visceral Leishmaniasis (2019) *Journal of Medicinal Chemistry*, 62 (23), pp. 10664-10675.
2. Sánchez-Sanz, G., Alkorta, I., Elguero, J., Trujillo, C. Sequestration of CO₂ by Phosphatane Molecules (2019) *ChemPhysChem*, 20 (23), pp. 3195-3200.
3. Alkorta, I., Elguero, J., Yáñez, M., Mó, O., Montero-Campillo, M.M. Relativistic effects on NMR parameters of halogen-bonded complexes (2019) *Molecules*, 24 (23), art. no. 4399, .
4. Alkorta, I., Elguero, J. Theoretical studies of conformational analysis and intramolecular dynamic phenomena (2019) *Structural Chemistry*, 30 (6), pp. 2029-2055.
5. Herraiz, T., Guillén, H., González-Peña, D., Arán, V.J. Antimalarial Quinoline Drugs Inhibit β -Hematin and Increase Free Hemin Catalyzing Peroxidative Reactions and Inhibition of Cysteine Proteases (2019) *Scientific Reports*, 9 (1), art. no. 15398, .
6. Schubert, M., Limbach, H.-H., Elguero, J. Synthesis of 15N-labelled 3,5-dimethylpyridine (2019) *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 62 (14), pp. 914-919.
7. Aguado, T., Romero-Revilla, J.A., Granados, R., Campuzano, S., Torrente-Rodríguez, R.M., Cuesta, Á.M., Albiñana, V., Botella, L.M., Santamaría, S., García-Sanz, J.A., Pingarrón, J.M., Sánchez-Sancho, F., Sánchez-Puelles, J.-M. 11PS04 is a new chemical entity identified by microRNA-based biosensing with promising therapeutic potential against cancer stem cells (2019) *Scientific Reports*, 9 (1), art. no. 11916, .
8. Lopez-Hurtado, A., Peraza, D.A., Cercos, P., Lagartera, L., Gonzalez, P., Dopazo, X.M., Herranz, R., Gonzalez, T., Martin-Martinez, M., Mellström, B., Naranjo, J.R., Valenzuela, C., Gutierrez-Rodriguez, M. Targeting the neuronal calcium sensor DREAM with small-molecules for Huntington's disease treatment (2019) *Scientific Reports*, 9 (1), art. no. 7260, .
9. Silva, V.L.M., Silva, A.M.S., Claramunt, R.M., López, C., Sanz, D., Infantes, L., López, Á.M., Reviriego, F., Alkorta, I., Elguero, J. A structural study of new tetrakis(1H-pyrazol-1-yl)methanes (2019) *Tetrahedron*, 75 (48), art. no. 130690, .
10. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. What Types of Noncovalent Bonds Stabilize Dimers (XCP)₂, for X = CN, Cl, F, and H? (2019) *Journal of Physical Chemistry A*, 123 (46), pp. 10086-10094.
11. Cuartas, V., Crespo, M.D.P., Priego, E.-M., Persoons, L., Daelemans, D., Camarasa, M.-J., Insuasty, B., Pérez-Pérez, M.-J. Design and synthesis of new 6-nitro and 6-Amino-3,3a,4,5-Tetrahydro-2H-Benzo[g]indazole derivatives: Antiproliferative and antibacterial activity (2019) *Molecules*, 24 (23), art. no. 4236, .
12. Alkorta, I., Elguero, J., Fruchier, A. Theoretical study of some λ^5 -phosphinines and their NMR spectra (2019) *Magnetic Resonance in Chemistry*, 57 (11), pp. 975-981.
13. Martín-Montes, Á., Aguilera-Venegas, B., M^a Morales-Martín, R., Martín-Escolano, R., Zamora-Ledesma, S., Marín, C., Arán, V.J., Sánchez-Moreno, M. In vitro assessment of 3-alkoxy-5-nitroindazole-derived ethylamines and related compounds as potential antileishmanial drugs (2019) *Bioorganic Chemistry*, 92, art. no. 103274, .
14. Alkorta, I., Elguero, J. Prototropic tautomerism of the addition products of N-heterocyclic carbenes to CO₂, CS₂, and COS (2019) *Structural Chemistry*, 30 (5), pp. 1971-1979.
15. Holzer, W., Castoldi, L., Kyselova, V., Sanz, D., Claramunt, R.M., Torralba, M.C., Alkorta, I., Elguero, J. Multinuclear NMR spectra and GIAO/DFT calculations of N-benzylazoles and N-benzylbenzazoles (2019) *Structural Chemistry*, 30 (5), pp. 1729-1735.
16. Otilia, M., Montero-Campillo, M.M., Alkorta, I., Elguero, J., Yáñez, M. Ternary Complexes Stabilized by Chalcogen and Alkaline-Earth Bonds: Crucial Role of Cooperativity and Secondary Noncovalent Interactions (2019) *Chemistry - A European Journal*, 25 (50), pp. 11688-11695.
17. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. N...C and S...S interactions in complexes, molecules, and transition structures Hn (CH)Sx:SCO, for X = f, Cl, Nc, CCH, H, and Cn (2019) *Molecules*, 24 (18), art. no. 3232, .
18. Pérez-Pérez, M.-J., Delang, L., Ng, L.F.P., Priego, E.-M. Chikungunya virus drug discovery: still a long way to go? (2019) *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14 (9), pp. 855-866.

19. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Exploring N...C tetrel and O...S chalcogen bonds in HN(CH)SX:OCS systems, for X = F, NC, Cl, CN, CCH, and H(2019) *Chemical Physics Letters*, 730, pp. 466-471.
20. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Potential Energy Surfaces of HN(CH)SX:CO₂ for X = F, Cl, NC, CN, CCH, and H: N...C Tetrel Bonds and O...S Chalcogen Bonds(2019) *Journal of Physical Chemistry A*, 123 (33), pp. 7270-7277.
21. Pérez De Vega, M.J., Fernandez-Mendivil, C., De La Torre Martínez, R., González-Rodríguez, S., Mullet, J., Sala, F., Sala, S., Criado, M., Moreno-Fernández, S., Miguel, M., Fernández-Carvajal, A., Ferrer-Montiel, A., López, M.G., González-Muñiz, R. 1-(2',5'-Dihydroxyphenyl)-3-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1-propanone (RGM079): A Positive Allosteric Modulator of $\alpha 7$ Nicotinic Receptors with Analgesic and Neuroprotective Activity (2019) *ACS Chemical Neuroscience*, 10 (8), pp. 3900-3909.
22. Alkorta, I., Montero-Campillo, M.M., Mó, O., Elguero, J., Yáñez, M. Weak interactions get strong: synergy between tetrel and alkaline-earth bonds (2019) *Journal of Physical Chemistry A*, 123 (32), pp. 7124-7132.
23. Sousa, J.L.C., Silva, A.M.S., Alkorta, I., Elguero, J. Assignment of ¹H and ¹³C NMR data for three pairs of diastereomers of 4'-X benzo[1,3]cyclopropa[1,2-b]chromene-4,5-diones (X = H, OCH₃, and Cl)(2019) *Magnetic Resonance in Chemistry*, 57 (8), pp. 512-521.
24. Martínez-Gualda, B., Sun, L., Martí-Marí, O., Mirabelli, C., Delang, L., Neyts, J., Schols, D., Camarasa, M.-J., San-Félix, A. Modifications in the branched arms of a class of dual inhibitors of HIV and EV71 replication expand their antiviral spectrum (2019) *Antiviral Research*, 168, pp. 210-214.
25. Vera, G., Girón, R., Martín-Fontelles, M.I., Abalo, R. Radiographic dose-dependency study of loperamide effects on gastrointestinal motor function in the rat. Temporal relationship with nausea-like behavior(2019) *Neurogastroenterology and Motility*, 31 (8), pp. 1-14.
26. Carbonell, E., Martínez-Camarena, A., Galiana-Rosello, C., Inclán, M., Tejero, R., Yunta, M.J.R., Navarro, P., Gomez-Contreras, F., Sanz, A.M., Campayo, L., Cano, M.C., García-España, E., González-García, J. Acid-base behaviour and binding to double stranded DNA/RNA of benzo[g]phthalazine-based ligands(2019) *New Journal of Chemistry*, 43 (2), pp. 700-708.
27. Martínez-Gualda, B., Sun, L., Martí-Marí, O., Noppen, S., Abdelnabi, R., Bator, C.M., Quesada, E., Delang, L., Mirabelli, C., Lee, H., Schols, D., Neyts, J., Hafenstein, S., Camarasa, M.-J., Gago, F., San-Félix, A. Scaffold Simplification Strategy Leads to a Novel Generation of Dual Human Immunodeficiency Virus and Enterovirus-A71 Entry Inhibitors(2019) *Journal of Medicinal Chemistry*, .
28. Lassagne, F., Duguépéroux, C., Roca, C., Perez, C., Martinez, A., Baratte, B., Robert, T., Ruchaud, S., Bach, S., Erb, W., Roisnel, T., Mongin, F. From simple quinoxalines to potent oxazolo[5,4-*F*] quinoxaline inhibitors of glycogen-synthase kinase 3 (GSK3)(2019) *Organic and Biomolecular Chemistry*, 18 (1), pp. 154-162.
29. Sun, L., Lee, H., Thibaut, H.J., Lanko, K., Rivero-Buceta, E., Bator, C., Martinez-Gualda, B., Dallmeier, K., Delang, L., Leysen, P., Gago, F., San-Felix, A., Hafenstein, S., Mirabelli, C., Neyts, J. Viral engagement with host receptors blocked by a novel class of tryptophan dendrimers that targets the 5-fold-axis of the enterovirus - A 71 capsid(2019) *PLoS Pathogens*, 15 (5), art. no. e1007760, .
30. Estrada-Valencia, M., Herrera-Arozamena, C., Pérez, C., Viña, D., Morales-García, J.A., Pérez-Castillo, A., Ramos, E., Romero, A., Laurini, E., Pridl, S., Rodríguez-Franco, M.I. New flavonoid-N,N-dibenzyl(N-methyl)amine hybrids: Multi-target-directed agents for Alzheimer's disease endowed with neurogenic properties(2019) *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34 (1), pp. 712-727.
31. Garcia, M.M., Goicoechea, C., Avellanal, M., Traseira, S., Martín, M.I., Sánchez-Robles, E.M. Comparison of the antinociceptive profiles of morphine and oxycodone in two models of inflammatory and osteoarthritic pain in rat(2019) *European Journal of Pharmacology*, 854, pp. 109-118.
32. Venter, J., Perez, C., van Otterlo, W.A.L., Martínez, A., Blackie, M.A.L. 1-Aryl-3-(4-methoxybenzyl)ureas as potentially irreversible glycogen synthase kinase 3 inhibitors: Synthesis and biological evaluation(2019) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29 (13), pp. 1597-1600.
33. Franco, R., Villa, M., Morales, P., Reyes-Resina, I., Gutiérrez-Rodríguez, A., Jiménez, J., Jagerovic, N., Martínez-Orgado, J., Navarro, G. Increased expression of cannabinoid CB2 and serotonin 5-HT1A heteroreceptor complexes in a model of newborn hypoxic-ischemic brain damage (2019) *Neuropharmacology*, 152, pp. 58-66.

34. Aledavood, E., Moraes, G., Lameira, J., Castro, A., Luque, F.J., Estarellas, C. Understanding the Mechanism of Direct Activation of AMP-Kinase: Toward a Fine Allosteric Tuning of the Kinase Activity (2019) *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59 (6), pp. 2859-2870.
35. Alkorta, I., Montero-Campillo, M.M., Elguero, J., Yáñez, M., Mó, O. Complexes between H₂ and neutral oxyacid beryllium derivatives. The role of angular strain (2019) *Molecular Physics*, 117 (9-12), pp. 1142-1150.
36. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Pnictogen bonds in complexes with CO and CS: differentiating properties (2019) *Molecular Physics*, 117 (9-12), pp. 1117-1127.
37. Sánchez-Sanz, G., Trujillo, C., Alkorta, I., Elguero, J. Understanding Regium Bonds and their Competition with Hydrogen Bonds in Au₂:HX Complexes (2019) *ChemPhysChem*, 20 (12), pp. 1572-1580.
38. Alkorta, I., Elguero, J. The strange case of achiral compounds which were reported to always crystallize in the same chiral group (2019) *Structural Chemistry*, 30 (3), pp. 633-636.
39. Revuelto, A., Ruiz-Santaquiteria, M., De Lucio, H., Gamo, A., Carriles, A.A., Gutiérrez, K.J., Sánchez-Murcia, P.A., Hermoso, J.A., Gago, F., Camarasa, M.-J., Jiménez-Ruiz, A., Velázquez, S. Pyrrolopyrimidine vs Imidazole-Phenyl-Thiazole Scaffolds in Nonpeptidic Dimerization Inhibitors of Leishmania infantum Trypanothione Reductase (2019) *ACS Infectious Diseases*, 5 (6), pp. 873-891.
40. González-Muñiz, R., Bonache, M.A., Martín-Escura, C., Gómez-Monterrey, I. Recent progress in TRPM8 modulation: an update (2019) *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (11), art. no. 2618, .
41. Bueno, O., Gargantilla, M., Estévez-Gallego, J., Martins, S., Díaz, J.F., Camarasa, M.-J., Liekens, S., Pérez-Pérez, M.-J., Priego, E.-M. Diphenyl ether derivatives occupy the expanded binding site of cyclohexanedione compounds at the colchicine site in tubulin by movement of the α 5 loop (2019) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, pp. 195-208.
42. Marín-Luna, M., Claramunt, R.M., Nieto, C.I., Alkorta, I., Elguero, J., Reviriego, F. A theoretical NMR study of polymorphism in crystal structures of azoles and benzazoles (2019) *Magnetic Resonance in Chemistry*, 57 (6), pp. 275-284.
43. Popelier, P.L.A., Maxwell, P.I., Thacker, J.C.R., Alkorta, I. A relative energy gradient (REG) study of the planar and perpendicular torsional energy barriers in biphenyl (2019) *Theoretical Chemistry Accounts*, 138 (1), art. no. 12, .
44. Alkorta, I., Elguero, J., Del Bene, J.E. Reaction of ClF and Cl₂ with PH₂X: The oxidation of P(III) to P(V) (2019) *Chemical Physics Letters*, 715, pp. 190-194.
45. Díaz-Ruano, S., López-Pérez, A.E., Girón, R., Pérez-García, I., Martín-Fontelles, M.I., Abalo, R. Fluoroscopic characterization of colonic dysmotility associated to opioid and cannabinoid agonists in conscious rats (2019) *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25 (2), pp. 300-315.
46. Uriarte, I., Reviriego, F., Calabrese, C., Elguero, J., Kisiel, Z., Alkorta, I., Cocinero, E.J. Bond Length Alternation Observed Experimentally: The Case of 1H-Indazole (2019) *Chemistry - A European Journal*, 25 (43), pp. 10172-10178
47. Salehi, N., Edjlali, L., Vessally, E., Alkorta, I., Es'haghi, M. Corrigendum to "Li_n@Tetracyanoethylene (n = 1–4) systems: Lithium salt vs lithium electride" [Comput. Theor. Chem. 1149 (2019) 17–23] (Computational and Theoretical Chemistry (2019) 1149 (17–23), (S2210271X18307357), (10.1016/j.comptc.2018.12.014)) (2019) *Computational and Theoretical Chemistry*, 1156, p. 11.
48. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Can a Cl–H···F Hydrogen Bond Replace a Cl···F Halogen Bond? H₂ XP:CIY:ZH versus H₂ XP:CIY:HZ for Y, Z = F, Cl (2019) *Journal of Physical Chemistry A*, 123 (18), pp. 3992-3999.
49. Morales, P., Reggio, P.H. CBD: A New Hope? (2019) *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10 (5), pp. 694-695.
50. Sotudeh, N., Morales, P., Hurst, D.P., Lynch, D.L., Reggio, P.H. Towards a molecular understanding of the cannabinoid related orphan receptor gpr18: A focus on its constitutive activity (2019) *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (9), art. no. 2300,
51. Montero-Campillo, M.M., Brea, O., Mó, O., Alkorta, I., Elguero, J., Yáñez, M. Gas-phase reactivity tuned through the interaction with alkaline-earth derivatives (2019) *Theoretical Chemistry Accounts*, 138 (5), art. no. 62.
52. Santa María, D., Claramunt, R.M., Torralba, M.C., Torres, M.R., Elguero, J. Synthesis of a new 24-membered tetramide macrocycle and X-ray crystal structure determination (2019) *Tetrahedron Letters*, 60 (17), pp. 1206-1209.

53. Doyagüez, E.-G., Carrero, P., Madrona, A., Rodríguez-Salamanca, P., Martínez-Gualda, B., Camarasa, M.J., Jimeno, M.L., Bennallack, P.R., Finnell, J.G., Tsang, T.-M., Christensen, K.A., San-Félix, A., Rogers, M.S. Galloyl Carbohydrates with Antiangiogenic Activity Mediated by Capillary Morphogenesis Gene 2 (CMG2) Protein Binding (2019) *Journal of Medicinal Chemistry*, 62 (8), pp. 3958-3970.
54. Del Bene, J.E., Alkorta, I., Elguero, J. Probing C \square S chalcogen bonds in complexes SC:SHX, for X = NO₂, NC, F, Cl, CN, CCH, and NH₂(2019) *Chemical Physics Letters*, 721, pp. 86-90.
55. Jiménez, M.Á., González-Muñiz, R. Peptides in biology and biomedicine: Walking towards the future(2019) *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 665, pp. 20-22.
56. Quaglio, D., Zhdanovskaya, N., Tobajas, G., Cuartas, V., Balducci, S., Christodoulou, M.S., Fabrizi, G., Gargantilla, M., Priego, E.-M., Carmona Pestania, Á., Passarella, D., Screpanti, I., Botta, B., Palermo, R., Mori, M., Ghirga, F., Pérez-Pérez, M.-J. Chalcones and Chalcone-mimetic Derivatives as Notch Inhibitors in a Model of T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia(2019) *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10 (4), pp. 639-643.
57. Martín-Martínez, E., Martín-Martínez, M. Varied Presentation of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and the Needs for Classification and Clinician Education: A Case Series(2019) *Clinical Therapeutics*, 41 (4), pp. 619-624.
58. Pellico, J., Fernández-Barahona, I., Benito, M., Gaitán-Simón, Á., Gutiérrez, L., Ruiz-Cabello, J., Herranz, F. Unambiguous detection of atherosclerosis using bioorthogonal nanomaterials(2019) *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 17, pp. 26-35.
59. Iribarren, Í., Montero-Campillo, M.M., Alkorta, I., Elguero, J., Quiñero, D. Cations brought together by hydrogen bonds: The protonated pyridine-boronic acid dimer explained(2019) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21 (10), pp. 5796-5802.
60. De Castro, S., Ferrer-Orta, C., Mills, A., Fernández-Cureses, G., Gago, F., Verdaguer, N., Camarasa, M.-J.(F)uridylylated peptides linked to VPg1 of foot-and-mouth disease virus (FMDV): Design, synthesis and X-Ray crystallography of the complexes with FMDV RNA-Dependent RNA Polymerase(2019) *Molecules*, 24 (13), art. no. 2360,
61. Trujillo, C., Rozas, I., Elguero, J., Alkorta, I., Sánchez-Sanz, G. Modulating intramolecular chalcogen bonds in aromatic (thio)(seleno)phene-based derivatives(2019) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21 (42), pp. 23645-23650.
62. María, D.S., Claramunt, R.M., Elguero, J., Carda, M., Falomir, E., Martín-Beltrán, C. New N,C-diaryl-1,2,4-triazol-3-ones: Synthesis and evaluation as anticancer agents(2019) *Medicinal Chemistry*, 15 (4), pp. 360-372.
63. Quesada-Moreno, M.M., Avilés-Moreno, J.R., López-González, J.J., Zúñiga, F.J., María, D.S., Claramunt, R.M., Reviriego, F., Alkorta, I., Elguero, J. The synergy of different solid-state techniques to elucidate the supramolecular assembly of two 1: H -benzotriazole polymorphs(2019) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21 (36), pp. 19879-19889.
64. Sciú, M.L., Sebastián-Pérez, V., Martínez-Gonzalez, L., Benitez, R., Perez, D.I., Pérez, C., Campillo, N.E., Martínez, A., Moyano, E.L. Computer-aided molecular design of pyrazolotriazines targeting glycogen synthase kinase 3(2019) *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34 (1), pp. 87-96.
65. Alkorta, I., Elguero, J., Dardonville, C., Reviriego, F., Santa María, D., Claramunt, R.M., Marín-Luna, M. A theoretical and spectroscopic (NMR and IR) study of indirubin in solution and in the solid state(2019) *Journal of Physical Organic Chemistry*, art. no. e4043, .
66. Fernández-Barahona, I., Muñoz-Hernando, M., Herranz, F. Microwave-driven synthesis of iron-oxide nanoparticles for molecular imaging(2019) *Molecules*, 24 (7), art. no. 1224, .
67. Luengo, Y., Roldan, M.A., Varela, M., Herranz, F., Morales, M.P., Veintemillas-Verdaguer, S. Doped-Iron Oxide Nanocrystals Synthesized by One-Step Aqueous Route for Multi-Imaging Purposes(2019) *Journal of Physical Chemistry C*, 123 (12), pp. 7356-7365.
68. de Andrade, P., Mantoani, S.P., Gonçalves Nunes, P.S., Magadán, C.R., Pérez, C., Xavier, D.J., Hojo, E.T.S., Campillo, N.E., Martínez, A., Carvalho, I. Highly potent and selective aryl-1,2,3-triazolyl benzylpiperidine inhibitors toward butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease(2019) *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 27 (6), pp. 931-943.
69. González-Naranjo, P., Pérez-Macias, N., Pérez, C., Roca, C., Vaca, G., Girón, R., Sánchez-Robles, E., Martín-Fontelles, M.I., de Ceballos, M.L., Martín-Requero, A., Campillo, N.E., Páez, J.A. Indazolylketones as new multitarget cannabinoid drugs(2019) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, pp. 90-107.

70. Moladoust, R., Esrafil, M.D., Hosseinian, A., Alkorta, I., Vessally, E. Adsorption sensitivity of pristine and Al- or Si-doped boron nitride nanoflake to COCl₂ : a DFT study(2019) *Molecular Physics*, 117 (5), pp. 626-634.
71. Moreno, C., Oliveras, A., Bartolucci, C., Muñoz, C., de la Cruz, A., Peraza, D.A., Gimeno, J.R., Martín-Martínez, M., Severi, S., Felipe, A., Lambiase, P.D., González, T., Valenzuela, C. Corrigendum to Supplemental Material: 'D242N, a K V 7.1 LQTS mutation uncovers a key residue for I Ks voltage dependence' [Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Volume 110, September 2017, Pages 61–69](S0022282817301633)(10.1016/j.yjmcc.2017.07.009)(2019) *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 128, p. 25.
72. Nieto, C.I., Cornago, M.P., Cabildo, M.P., Sanz, D., Claramunt, R.M., Torralba, M.C., Elguero, J. Synthesis, structure and NMR study of fluorinated isoxazoles derived from hemi-curcuminoids(2019) *Journal of Fluorine Chemistry*, 219, pp. 39-49.
73. Ferreira-Ramos, A.S., Li, C., Eydoux, C., Contreras, J.M., Morice, C., Quérat, G., Gigante, A., Pérez Pérez, M.-J., Jung, M.-L., Canard, B., Guillemot, J.-C., Decroly, E., Coutard, B. Approved drugs screening against the nsP1 capping enzyme of Venezuelan equine encephalitis virus using an immuno-based assay(2019) *Antiviral Research*, 163, pp. 59-69.
74. Martín-Ruiz, M., Uranga, J.A., Mosinska, P., Fichna, J., Nurgali, K., Martín-Fontelles, M.I., Abalo, R. Alterations of colonic sensitivity and gastric dysmotility after acute cisplatin and granisetron(2019) *Neurogastroenterology and Motility*, 31 (3), art. no. e13499, .
75. Gougoula, E., Medcraft, C., Alkorta, I., Walker, N.R., Legon, A.C. A chalcogen-bonded complex H₃NS=C=S formed by ammonia and carbon disulfide characterised by chirped-pulse, broadband microwave spectroscopy(2019) *Journal of Chemical Physics*, 150 (8), art. no. 084307, .
76. Peraza, D.A., Cercós, P., Miaja, P., Merinero, Y.G., Lagartera, L., Socuélamos, P.G., Izquierdo García, C., Sánchez, S.A., López-Hurtado, A., Martín-Martínez, M., Olivós-Oré, L.A., Naranjo, J.R., Artalejo, A.R., Gutiérrez-Rodríguez, M., Valenzuela, C. Identification of IQM-266, a novel DREAM ligand that modulates KV4 currents (2019) *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, art. no. 11, .
77. Fernández-Barahona, I., Gutiérrez, L., Veintemillas-Verdaguer, S., Pellico, J., Morales, M.D.P., Catala, M., Del Pozo, M.A., Ruiz-Cabello, J., Herranz, F. Cu-Doped Extremely Small Iron Oxide Nanoparticles with Large Longitudinal Relaxivity: One-Pot Synthesis and in Vivo Targeted Molecular Imaging (2019) *ACS Omega*, 4 (2), pp. 2719-2727.
78. Silva, V.L.M., Silva, A.M.S., Claramunt, R.M., Sanz, D., Infantes, L., Martínez-López, Á., Reviriego, F., Alkorta, I., Elguero, J. An example of polynomial expansion: The reaction of 3(5)-methyl-1H-pyrazole with chloroform and characterization of the four isomers(2019) *Molecules*, 24 (3), art. no. 568, .
79. Alkorta, I., Elguero, J. Interaction of N-Heterocyclic Carbenes and Simple Carbenes with Small Molecules (One to Three Atoms) Excluding Metals: Formation of Covalent C–X Bonds (2019) *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56 (2), pp. 359-370.
80. Montero-Campillo, M.M., Brea, O., Mó, O., Alkorta, I., Elguero, J., Yáñez, M. Modulating the intrinsic reactivity of molecules through non-covalent interactions(2019) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21 (5), pp. 2222-2233.
81. Salehi, N., Edjlali, L., Vessally, E., Alkorta, I., Es'haghi, M. Liⁿ@Tetracyanoethylene (n = 1–4) systems: Lithium salt vs lithium electride(2019) *Computational and Theoretical Chemistry*, 1149, pp. 17-23.
82. Elguero, J., Elguero, E. About the statistical analysis of theoretically calculated values(2019) *Structural Chemistry*, 30 (1), pp. 283-287.
83. Trujillo, C., Alkorta, I., Elguero, J., Sánchez-Sanz, G. Cooperative effects in weak interactions: Enhancement of tetrel bonds by intramolecular hydrogen bonds(2019) *Molecules*, 24 (2), art. no. 308, .
84. Alkorta, I., Mata, I., Molins, E., Espinosa, E. Energetic, Topological and Electric Field Analyses of Cation-Cation Nucleic Acid Interactions in Watson-Crick Disposition(2019) *ChemPhysChem*, 20 (1), pp. 148-158.
85. Alkorta, I., Elguero, J. Theoretical studies of pyrimidine and its derivatives: structures, energies, and spectra(2019) *Structural Chemistry*, .
86. Alkorta, I., Elguero, J. Theoretical calculations of the chemical shifts of cyclo[n]phosphazenes for n = 2, 3, 4 and 5 (X₂PN)_n with X = CH₃, F, Cl and Br: the effect of relativistic corrections(2019) *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*,

87. Morales, P., Jagerovic, N. Antitumor cannabinoid chemotypes: Structural insights(2019) *Frontiers in Pharmacology*, 10 (MAY), art. no. 621, .
88. Elguero, J., Alkorta, I. The extraordinary richness of the reaction between diazomethane and tetracyanoethylene: Can computational calculations shed light on old papers?(2019) *New Journal of Chemistry*, 43 (20), pp. 7831-7838.
89. Páez, J.A., Campillo, N.E. Innovative Therapeutic Potential of Cannabinoid Receptors as Targets in Alzheimer's Disease and Less Well-Known Diseases(2019) *Current medicinal chemistry*, 26 (18), pp. 3300-3340.
90. Alkorta, I., Legon, A.C. Systematic behaviour of electron redistribution on formation of halogen-bonded complexes B \cdots XY, as determined via XY halogen nuclear quadrupole coupling constants(2019) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21 (31), pp. 16914-16922.
91. Alkorta, I., Legon, A.C. Non-covalent interactions involving alkaline-earth atoms and lewis bases B: An ab initio investigation of beryllium and magnesium bonds, B...MR₂(M = Be or Mg, and R = H, F or CH₃)(2019) *Inorganics*, 7 (3), art. no. 35.
92. Montero-Campillo, M.M., Mó, O., Yáñez, M., Alkorta, I., Elguero, J. The beryllium bond(2019) *Advances in Inorganic Chemistry*, 73, pp. 73-121.
93. Vessally, E., Alkorta, I., Ahmadi, S., Mohammadi, R., Hosseini, A. A DFT study on nanocones, nanotubes (4,0), nanosheets and fullerene C₆₀ as anodes in Mg-ion batteries(2019) *RSC Advances*, 9 (2), pp. 853-862.
94. Clarkson, G.J., Farrán, G.Á., Claramunt, R.M., Alkorta, I., Elguero, J. The structure of the anti-aging agent J147 used for treating Alzheimer's disease(2019) *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 75, pp. 271-276.
95. Ebiloma, G.U., Balogun, E.O., Cueto-Díaz, E.J., de Koning, H.P., Dardonville, C. Alternative oxidase inhibitors: Mitochondrion-targeting as a strategy for new drugs against pathogenic parasites and fungi(2019) *Medicinal Research Reviews*, 39 (5), pp. 1553-1602.
96. Ponzoni, I.; Sebastian-Perez, V.; Martinez, M. J.; Roca, C.; De la Cruz Perez, C.; Cravero, F.; Vazquez, G. E.; Paez, J. A.; Diaz, M. F.; Campillo, N. E. QSAR Classification Models for Predicting the Activity of Inhibitors of Beta-Secretase (BACE1) Associated with Alzheimer's Disease.(2019) *Sci. Rep.*, 9, 9102.
97. Redenti, S.; Marcovich, I.; De Vita, T.; Perez, C.; De Zorzi, R.; Demitri, N.; Perez, D. I.; Bottegoni, G.; Bisignano, P.; Bisaro, M.; Moro, S.; Martinez, A.; Storici, P.; Spalluto, G.; Cavalli, A.; Federico, S. A Triazolotriazine-Based Dual GSK-3 β /CK-1 δ Ligand as a Potential Neuroprotective Agent Presenting Two Different Mechanisms of Enzymatic Inhibition.(2019) *ChemMedChem*, 14, 310-314.
98. Gurbuz, P.; Martinez, A.; Perez, C.; Martínez-González, L.; Goger, F.; Ayran, İ. Potential anti-Alzheimer effects of selected Lamiaceae plants through polypharmacology on glycogen synthase kinase-3 β , β -secretase, and casein kinase 1 δ . (2019) *Ind. Crop. Prod.*, 138, 111431.
99. Lassagne, F.; Dugueperoux, C.; Roca, C.; Perez, C.; Martinez, A.; Baratte, B.; Robert, T.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Erb, W.; Roisnel, T.; Mongin, F. From simple quinoxalines to potent oxazolo[5,4-f]quinoxaline inhibitors of glycogen-synthase kinase 3 (GSK3). (2019) *Org. Biomol. Chem.*, 18 (1), 154-162.
100. Goya, P. La Tabla Periódica de EuChemS. *An Quím.*, 115 (2) 2019, 60-61

Libros/Capítulos de libros

1. Pérez-Gordillo, F.L., Pérez de Vega, M.J., Gerona-Navarro, G., Rodríguez, Y., Alvarez de la Rosa, D., González-Muñiz, R., Martín-Martínez, M. "Advances in the Development of Non-steroidal Mineralocorticoid-receptor Antagonists", in Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor.(2019) *Cell Biology to Translational Medicine*. 257-275.
2. F. Ros, "Novel Determination of Potential Energy of Cohesion in Solids and Liquids. Time Efficiency of Potential Energy in Thermal Processes", *Advances in Energy Research*, 2019, Vol. 31, pp. 1-44, J. Acosta (Editor), Nova Science Publishers, New York (USA), ISBN 978-1-53616-271-4.
3. Elguero, J.; Goya, P.; Román, P. ¿Qué sabemos de? La Tabla Periódica de los Elementos Químicos. Madrid: Catarata; 2019. ISBN (Catarata) 978-84-9097-660-9

FORMACIÓN



Tesis Doctorales

Disruptores heterocíclicos de la dimerización de la TryR de *L. Infantum* como herramientas terapéuticas innovadoras

Autor: Alejandro Revuelto Pérez

Director: Sonsoles Velázquez y María José Camarasa

Universidad: Complutense de Madrid

Fecha de Lectura: 18 Octubre 2019

Calificación: Sobresaliente *Cum Laude*.

El trabajo de la Tesis Doctoral ha sido galardonado con los premios "ALMIRALL S.A." para jóvenes investigadores de la SEQT (2017) y "Janssen-Cilag, S.A." para jóvenes investigadores de la SEQT (2019). Actualmente, Alejandro Revuelto Pérez está realizando su estancia postdoctoral en el Grupo de Química Médica de la Universidad de Antwerp.

Resumen:

La Tesis doctoral se ha centrado en la búsqueda de compuestos frente a la Leishmaniasis, los cuales actúan mediante un nuevo mecanismo de inhibición, diferente al de los fármacos descritos hasta el momento (que presentan problemas de administración, toxicidad). Las nuevas entidades químicas sintetizadas pueden dar lugar a nuevas terapias más eficaces. En esta Tesis nos hemos centrado en la inhibición de la tripanotión reductasa (TryR), una diana exclusiva y esencial para la supervivencia del parásito (*Leishmania*). Nuestro grupo de investigación explora un mecanismo de inhibición alternativo que consiste en la disrupción de la dimerización de la TryR de *leishmania infantum* (Li-TryR), una de las especies más agresivas de la enfermedad. El objetivo de la presente tesis doctoral ha sido la obtención de nuevos disruptores de la dimerización de Li-TryR potentes, selectivos y con mejores propiedades como agentes leishmanicidas.



Melatonin- and resveratrol-based multitarget-directed agents for Alzheimer's disease and photoswitchable muscular nicotinic receptor ligands.

Autor: Clara Herrera Arozamena

Director: M^a Isabel Rodríguez Franco

Universidad: Complutense de Madrid

Fecha de lectura: 11/10/2019

El trabajo de esta Tesis Doctoral ha sido galardonado con el Premio "LILLY S.A" para jóvenes investigadores de la SEQT (2019). Actualmente, Clara Herrera Arozamena se encuentra realizando su estancia postdoctoral en el Grupo de Química Médica del Prof Foster en la Universidad de Leeds.

Resumen:

Esta Tesis se divide en dos partes: búsqueda de nuevos ligandos multidiana (MTDL) para el potencial tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) y nuevos ligandos nicotínicos musculares foto-activables.

En esta Tesis se han desarrollado dos familias de MTDLs basados en melatonina y resveratrol, respectivamente, con propiedades neuro-protectoras y neuro-regeneradoras. Estas propiedades están relacionadas con su actividad en receptores de melatonina (MT1R y MT2R), quinona reductasa 2 (QR2), monoamino oxidasas (MAO-A, B), lipoxigenasa-5 (LOX-5) y el factor nuclear NRF2.

Mediante la unión de dos grupos amonio cuaternario N-metil-N-carbocíclico a un fragmento de azobenceno en posiciones meta o para, hemos preparado una serie de potentes ligandos neuromusculares fotoconmutables, llamados "azocuronios". Estos compuestos son capaces de isomerizar entre las formas (E) y (Z) mediante irradiación de luz a 400-450 nm y 335-340 nm, respectivamente. Los meta-azocuronios son potentes ligandos nicotínicos con una selectividad clara para los nAChR musculares en comparación con los subtipos neuronales $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$, muestran buena solubilidad en medios fisiológicos, una insignificante toxicidad celular y no pasan el SNC. Los estudios electrofisiológicos en nAChR de tipo muscular expresados en ovocitos de *Xenopus laevis* mostraron que los isómeros (E) eran más potentes que las formas (Z). Todos los meta-azocuronios son bloqueantes neuromusculares, con la excepción del derivado de pirrolidina que es un agonista. Estos nuevos meta-azocuronios, que pueden ser modulados ad libitum mediante luz, pueden emplearse como herramientas fotoconmutables para comprender mejor la farmacología de los nAChR de tipo muscular.



Nuevos fluoróforos con aplicación en el desarrollo de biosensores fluorescentes de proteínas

Autor: Francisco José Fueyo González

Director: M^a del Rosario Herranz Herranz

Universidad: Alcalá de Henares

Fecha de Lectura: 26 de Marzo de 2019

Resumen:

El objetivo general de esta tesis fue el desarrollo de sensores de fluorescencia como herramientas para el estudio de interacciones proteína-proteína. Para la consecución de este objetivo se diseñó, sintetizó y caracterizó una nueva familia de fluoróforos derivados de quinolimida altamente fluorogénicos y solvatocrómicos, con propiedades fotofísicas superiores a las de fluoróforos análogos conocidos. La manipulación química de los sustituyentes sobre el esqueleto de quinolimida permitió modular las propiedades fotofísicas para la obtención de fluoróforos con emisión de fluorescencia por transferencia de carga (ITC), que han resultado muy solvatocrómicos, o por transferencia fotoinducida de electrones (PET), que presentan solvatocromismo inverso. Los fluoróforos solvatocrómicos han mostrado alto potencial como sensores de fluorescencia de interacciones proteína-proteína, tales como la interacción de la quinasa CDK5 con su proteína reguladora p25 o la agregación del péptido b-amiloide. Mientras que, los fluoróforos PET han mostrado potencial como sensores de agua y se han obtenido sensores selectivos del citoplasma o del núcleo en macrófagos, donde interaccionan como intercalantes con el ADN.

Por otra parte, se obtuvieron derivados de dihidrociclopenta[de]quinolin-2-ona portadores de grupos fosfonato o carboxilato que se coordinan con el catión Eu^{3+} y, tras su excitación UV, transfieren energía al catión, actuando como antenas de la luminiscencia del lantánido, que, dependiendo de los sustituyentes, han mostrado alto potencial como sensores luminiscentes de agua o biotioles. La simplificación de la estructura de estas dihidrociclopenta[de]quinolin-2-onas para dar lugar a quinolin-2-onas ha conducido a antenas selectivas de la emisión de Tb^{3+} , que también han mostrado aplicación como sensores de agua.

En resumen, se han diseñado, sintetizado y estudiado nuevos fluoróforos y antenas de lantánidos que han demostrado alto potencial como herramientas para el desarrollo de novedosos biosensores de fluorescencia.



Instituto de
Química Médica

Trabajos de Fin de Máster

Síntesis de PNA como sistemas de reconocimiento de biosensores para la detección de resistencias a fármacos antiretrovirales (anti-VIH)

Autor: Alvaro de la Cruz Potenciano

Director: María José Camarasa y Sonia de Castro

Máster: Máster en Descubrimiento de fármacos

Universidad: Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Alcalá y Universidad San Pablo-CEU

Fecha: 24 de junio de 2019

Virus globales reemergentes: moléculas dirigidas al proceso de capping en la replicación de arbovirus.

Autor: Andrea Fernández Martínez

Director: María Jesús Pérez Pérez

Máster: Máster en Química Orgánica

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid

Fecha: 12 de julio de 2019

Disruptores de dimerización de la tripanotión reductasa: Optimización de la ruta sintética convergente para modificar la posición central del esqueleto de 5-6-5 triazol-fenil-tiazol

Autor: Sonia García González

Director: Sonsoles Velázquez y María José Camarasa

Máster: Máster en Descubrimiento de fármacos

Universidad: Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Alcalá y Universidad San Pablo-CEU

Fecha: 27 de junio de 2019

El trabajo de ha sido galardonado con el **Premio “Cátedra Janssen-Cilag”** al mejor trabajo del Máster en Descubrimiento de Fármacos (CEU, UCM, UAH)

Design and synthesis of covalent inhibitors directed towards the nuclear exporter protein exportin-1 (XPO1).

Autor: José López Fernández

Director: María Jesús Pérez Pérez y Eva María Priego Crespo

Máster: Máster en Descubrimiento de fármacos

Universidad: Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Alcalá y Universidad San Pablo-CEU

Fecha: 1 de julio de 2019

EV71 multi-site inhibitors: exploring VP1 as a therapeutic target.

Autor: Ainhoa Picón Garrido

Director: Ernesto Quesada del Sol

Máster: Máster en Descubrimiento de fármacos

Universidad: Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Alcalá y Universidad San Pablo-CEU

Fecha: 1 de julio de 2019

Design of novel GPR55 antagonists using a scaffold hopping approach

Autor: Antonio José Lopez Martinez

Director: Paula Morales y Nadine Jagerovic

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Fecha: 1 de julio de 2019

Caracterización farmacológica de moduladores de AMPK

Autor: Marta Sanz Gómez

Director: M^a Soledad Fernández-Alfonso y Ana Castro

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Fecha: 1 de julio de 2019

Síntesis de nuevos inhibidores de lactato deshidrogenasa

Autor: Andrés Arribas Domingo

Director: Francisco Sánchez Sancho

Máster: Máster en Química Orgánica

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Fecha: 11 de julio de 2019

Tailored Nanoparticles for Atherosclerosis Detection

Autor: Lydia Martínez Parra

Director: Fernando Herranz e Irene Fernández

Máster: Descubrimiento de fármacos

Universidad: Universidad de Alcalá de Henares

Fecha: 1 de julio 2019

Instituto de
Química Médica

Trabajos de Fin de Grado (TFG)

Síntesis de inhibidores de la oxidasa alternativa de tripanosoma derivados de la benzamidina (TFG)

Autor: Tania Medina Gil
Director: Christophe Dardonville
Universidad: Autónoma de Madrid
Fecha: 1 de julio de 2019

Moduladores alostéricos de AMPK. Activadores de la proteína quinasa activada por AMP para el tratamiento del síndrome metabólico

Autor: Marina Beroiz Salaverri
Director: M^a Soledad Fernández-Alfonso y Ana Castro
Universidad: Universidad Complutense de Madrid
Fecha: 1 de julio d 2019

Síntesis de ligandos del receptor cannabinoide GPR55

Autor: Sara Zarzo Arias
Director: Paula Morales y Nadine Jagerovic
Universidad: Universidad Complutense de Madrid
Fecha: 2 de julio de 2019

Oligomerización de metoxi- o ciano-1H-indoles catalizada por un ácido de Lewis: síntesis de compuestos con potencial actividad biológica

Autor: Inmaculada Sempere Pérez
Director: Dra. M^a Isabel Rodríguez Franco y Dr. Martín H. Estrada Valencia
Universidad: Universidad de Alicante
Fecha: 14 de junio 2019

Otros Trabajos Dirigidos

Synthesis of benzimidazole-based AT-specific DNA minor groove binders as anti-kinetoplastid agents

(Prácticas curriculares)
Autor: María del Valle Moreno Blázquez
Director: Christophe Dardonville
Universidad: Francisco de Vitoria
Fecha: 05/2019-07/2019

Stage ouvrier dans un laboratoire de recherche de chimie thérapeutique

(Prácticas Curriculares)
Alumno: Marianne Richaud
Director: Christophe Dardonville
Universidad: INSA (Institut National de Sciences Appliquées), Lyon, Francia
Fecha: Julio de 2019

Estudio exploratorio de esqueletos centrales para la búsqueda de nuevos ligandos del sensor neuronal de calcio DREAM

(Prácticas curriculares)
Alumno: Marcos Martínez Fernández.
Directora: Marta Gutiérrez Rodríguez.
Universidad: Complutense de Madrid
Fecha: Junio de 2019

Síntesis, purificación y caracterización de moléculas bioactivas

(Prácticas curriculares)
Alumno: Miguel Maldonado Menéndez
Director: María José Camarasa/Sonia de Castro
Universidad: Complutense de Madrid
Fecha: Octubre - Diciembre 2019

Síntesis de triazoles derivados del indol catalizada por nanopartículas de cobre soportadas

Estancia de investigación pre-doctoral - (Pasantía para jóvenes docentes)
Autor: Santiago Stabile
Director: M^a Isabel Rodríguez Franco
Universidad: Universidad Nacional del Sur (Buenos Aires, Argentina)
Fecha: 31 de Julio de 2019

Cursos/Máster impartidos

Máster Universitario en Química Orgánica

Nombre del Investigador: Pilar Goya
Conferencia: La influencia de la Tabla Periódica
Universidad: Universidad Complutense
Curso académico: 2018/2019

Máster Universitario en Química Orgánica

Nombre de los Investigadores: Marta Gutiérrez Rodríguez, Mercedes Martín Martínez, M^a Jesús Pérez de Vega
Asignatura: Química Médica
Universidad: Universidad Autónoma de Madrid
Curso académico 2019/2020

Buenas Prácticas Científicas, Fundación General CSIC

Nombre del Investigador: Pilar Goya
Título: Desviaciones en el ejercicio de la Investigación
Fundación General CSIC
Valencia, Casa de la Ciencia
Fechas: 21-24/10/2019

Máster de Entrenador de Fútbol con la Real Federación Española de Fútbol.

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky

Máster de Análisis Táctico y Scouting en Fútbol con la Real Federación Española de Fútbol.

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky

Jornadas de Adherencia al ejercicio físico en pacientes con enfermedades crónicas

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky
Fechas: 7 y 18 de Octubre de 2019

III Jornadas de Deporte y Salud

Nombre del investigador: Jaime Lissavetzky
Fechas: 20 de Noviembre de 2019



Instituto de
Química Médica

CULTURA CIENTÍFICA Y DIVULGACIÓN



PERSONAL

Ana Blázquez Valerón

Garantía Juvenil

Qué hacemos

Además de la labor de investigación realizada en el Instituto de Química Médica también organizamos actividades en diversos ámbitos para fomentar el conocimiento científico y su divulgación.

Actividades de divulgación

4º ESO + Empresa 2019 (9-11 de abril 2019)

El Instituto de Química Médica ha participado en el programa "4ºESO+Empresa", una iniciativa de la Comunidad de Madrid cuyo fin principal es acercar a los estudiantes al mundo laboral realizando estancias en empresas y centros de investigación. En nuestro centro participaron 8 alumnos de diferentes centros educativos de la Comunidad de Madrid (Colegio Sagrado Corazón de Jesús; Colegio Nuestra Señora de Fatima; IES Agora; Colegio Stella Maris-La Gavia; GDS Guadarrama).

En esos días, los estudiantes pudieron realizar diversos experimentos y talleres en los laboratorios, donde investigadores del Instituto les mostraron las posibilidades de la química. Además, asistieron a dos conferencias, una sobre la Nanociencia y otra sobre la Tabla Periódica.

Se trata de una gran oportunidad para los estudiantes, ya que les permite obtener una visión más amplia y cercana del trabajo que se realiza en un laboratorio de investigación.

Participantes: Vicente J. Arán, Sonia De Castro, María Jesús Pérez Pérez, Nadine Jagerovic, Ernesto Quesada, Ana San Félix, Martín Estrada, Fernando Herranz, Pilar Goya, Mercedes Martín, Marta Gutiérrez, Lucía Martínez Saavedra y Santiago Stabile.



Alumnos participantes realizando los talleres en el laboratorio

Jornada de clausura trabajo fin de master (12 de julio 2019)

El viernes 12 de julio tuvo lugar en el Instituto la III Jornada de Clausura de Trabajos de Fin de Máster en la cual incluimos una sesión de pósteres en la que nuestros alumnos de Trabajo Fin de Máster del curso 2018-2019, pertenecientes a los Másteres: Máster Universitario en Química Orgánica (UAM-UCM-USC) y Máster Interuniversitario en Descubrimiento de Fármacos (CEU-UCM-UAH), expusieron sus trabajos y mostraron sus resultados al resto del personal del Instituto.



Alumnos de los diferentes máster exponiendo sus trabajos

Semana de la Ciencia (4 al 17 de noviembre 2019)

La Semana de la Ciencia constituye el mayor evento de comunicación social de la ciencia y la tecnología que se celebra en España anualmente, con el fin de ofrecer al público la oportunidad de conocer de cerca el trabajo que realizan los investigadores y sus últimos avances científicos. Talleres, exposiciones, charlas, jornadas de puertas abiertas. Todo de carácter gratuito y dirigido tanto a niños como adultos.

XIX **de la** **ciencia**
semana **innovación**
MADRID



Participantes del IQM en la Semana de la Ciencia

El Instituto de Química Médica participó en tres actividades diferentes, de las cuales destacó el Taller: ¿Quieres venir a preparar aspirina?

Los participantes realizaron la síntesis y elaboración de comprimidos de este conocido fármaco; además de aprender un poco más acerca de su historia.

Participantes: Sonia de Castro de la Osa, Laura Figuerola Asencio, Marta Gargantilla López, Ana Lago Fernández, Ernesto Quesada del Sol, Clara Herrera Arozamena, Aitor Herraiz Pérez, Nadine Jagerovic.

Yincana Virtual Entre Matrices (sept-dic 2019)

Por tercer año consecutivo, el Instituto de Química Médica organiza la “Yincana virtual entre matrices” (<http://www.entrematrices.iqm.csic.es>) que este año ha estado dedicado a la Tabla Periódica para celebrar su 150 aniversario. Esta edición tuvo como objetivo principal: promover vocaciones científicas entre los jóvenes no universitarios, con un proyecto que les acerca a la Ciencia y la Química a través de la Tabla Periódica. Esta actividad se desarrolló de manera telemática, vía plataforma web, una vía de comunicación privilegiada entre jóvenes. Esta actividad recibió subvenciones por parte de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT).

Como novedad, este año se amplió el radio a colegios e institutos que no fueran únicamente de la Comunidad de Madrid, por lo que también participaron colegios de Segovia y Guadalajara. Los alumnos inscritos a esta actividad fueron un total de 414 alumnos divididos en 114 grupos de entre 1 a 5 participantes por grupo.

Desde septiembre 2019, estudiantes de 4º de la ESO, 1º de Bachillerato y ciclos formativos de Grado Medio se han enfrentado a 10 retos relacionados con la ciencia en general y la tabla periódica en particular. Para superar cada prueba, los participantes han tenido que documentarse a través de internet, libros, revistas y demás medios, y también aplicar el ingenio y la creatividad en algunos de los desafíos planteados.

El 18 de diciembre de 2019, el CSIC acogió el acto de la entrega de premios con la participación de los tres equipos que obtuvieron la mejor puntuación en el total de las pruebas. Los premiados fueron: el grupo *Tsunami* del Colegio José Luis Sampedro (**Primer Premio**), el grupo *Babieca* del Colegio San Mateo (**Segundo Premio**), y el *Equipo Alfa* del Colegio S. Juan Bautista (**Tercer Premio**).

El evento se celebró en el salón de actos de la sede central del CSIC, en el cual la vicepresidenta adjunta de Cultura Científica del CSIC, Pilar Tígeras, participó en el acto, que también contó con la intervención de la directora del Instituto de Química Médica, Ana Castro. Durante el desarrollo del acto, Pilar Goya, presidenta de European Chemical Society (EUCHEMS), presentó una conferencia relativa a la tabla periódica.

Participantes: Sonia Castro, Ana Castro, Pedro Pastur, Ana Blázquez, Fernando Herranz, Marta Gutierrez y Nadine Jagerovic.



El equipo organizador de la Yincana el día de la entrega de premios

150 Aniversario de la Tabla Periódica

En 2019 celebramos el 150 aniversario de la publicación de la primera versión de la tabla periódica moderna propuesta por Mendeléiev, un hecho que ha querido destacar Naciones Unidas con la declaración de 2019 como el Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos.

Por esta razón, la Profesora Pilar Goya y el Profesor José Elguero del Instituto de Química Médica participaron a la elaboración del sello “tabla periódica” que Correos emitió para reconocer la contribución española al desarrollo de la tabla periódica. En este sello de sellos, los elementos químicos descubiertos por españoles aparecen con los bordes dentados, como si se trataran de sellos, sobre una tabla periódica de fondo. Con grandes letras y adornados con la bandera de España, sobresalen una V, una W y un Pt, que son los símbolos de los tres elementos que descubrieron españoles.



Además, se produjo la publicación del libro perteneciente a la Colección ¿Qué sabemos de?, titulado “La Tabla Periódica de los Elementos Químicos”, cuyos autores son Elguero, J., Goya, P y Román, P. (Editorial Catarata, ISBN (Catarata) 978-84-9097-660-9)

Conferencias y coloquios

“La tabla periódica y la cultura popular” dentro del ciclo de conferencias “Ágora para la Ciencia”, por Pilar Goya en la Residencia de Estudiantes de Madrid el 11 de Marzo de 2019

“La tabla química y el año internacional de la tabla periódica” dentro del ciclo de conferencias: “La Química y Tú” por Pilar Goya que tuvo lugar en la Casa de la Ciencia de Valencia el 11 de abril de 2019.

“La tabla periódica de los elementos químicos” dentro del ciclo de conferencias, “Qué sabemos del CSIC” por Pilar Goya en Salamanca el 25 de octubre de 2019 y en Sevilla el 22 de noviembre de 2019.

“La tabla periódica, no solo química” en el evento de la Semana de la Ciencia por Pilar Goya en el Colegio Tres Olivos de Madrid el 4 de noviembre de 2019.

“La tabla periódica de los elementos químicos: más que química” por Pilar Goya en la Universidad de Mayores (UMER) en Madrid el 14 de noviembre de 2019.

“La tabla periódica de los elementos químicos: otra mirada” dentro de los Coloquios Curie por Pilar Goya que tuvo lugar en el Instituto de Química Física Rocasolano CSIC en Madrid el 17 de diciembre de 2019.

“Fomento de la práctica deportiva y su impacto en la sociedad” dentro del ciclo de conferencias del I Congreso de Gestión Deportiva celebrado en Valladolid en Marzo 2019 por Jaime Lissavetzky.

Participación en la Mesa Redonda **“Gestión del Deporte a través de la óptica de las Administraciones Públicas”** con los responsables del Deporte del Gobierno de Castilla y León, Diputación de Valladolid, y Ayuntamiento de Valladolid en marzo de 2019 con Jaime Lissavetzky.

Presentación del libro **“Tú también puedes. La resiliencia se aprende”** en el Instituto Español de Resiliencia en Madrid en abril de 2019 por Jaime Lissavetzky.

Presentación del **sello conmemorativo de Correos** con motivo del Año Internacional de la Tabla Periódica con dos eventos. Uno en Madrid en la Residencia de Estudiantes el 9 enero 2019 donde participaron José Elguero y Pilar Goya y en Murcia en la Facultad de Químicas el 15 de octubre 2019 con la presencia de Pilar Goya.

Ciclos de Conferencias y seminarios

El Instituto de Química Médica cuenta con un Ciclo de Conferencias que pretende servir de vía de comunicación y contacto entre los conferenciantes invitados y los investigadores del Instituto.

Las conferencias impartidas abarcan temas de actualidad en el plano de la química orgánica, médica, biológica y farmacológica; y tienen por objetivo acercar el trabajo de otros investigadores, favoreciendo el espíritu crítico y el intercambio de ideas. Las conferencias de este año han sido:

Conferencias

25 Enero 2019

“Contribuciones clínicas y farmacológicas de la metabolómica: Un paso adelante hacia la medicina de precisión”

Dr. Antonio Pineda. Instituto de investigación sanitaria La Fe. Hospital Univ. Y politécnico la Fe



15 Febrero 2019

“Anticuerpos y antimateria: papel de la InmunoPET en la medicina personalizada del cáncer”

Dr. Miguel Ángel Morcillo. Jefe de la Unidad de Aplicaciones biomédicas y farmacocinética del CIEMAT

2 Abril 2019

“Bisthiether stapled peptides as Chemical Probes to Target Undruggable Protein-Protein Interactions”

Dr. Guillermo Gerona-Navarro. Department of Chemistry. Brooklyn College, Hostos University, NY.

10 Mayo 2019

“Una nueva estrategia de inhibición de la tripanotión reductasa de tripanosomátidos: inhibidores de dimerización”

Dr. Antonio Jiménez. Departamento de Biología de Sistemas. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá.



5 Junio 2019

“Publicar, perder o persistir”

Dr. Bibiana Campos Seijo. Editora en jefe de Chemical and Engineering News

6 Junio 2019

“Compuestos y materiales moleculares avanzados para bioimagen”.

Dr. José Luis Chiara Instituto de Química Orgánica General, IQOG-CSIC.

4 Julio 2019

“In silico Design of Chemical Modulators for Chromatin Biology”

Dr. Yoel Rodríguez Full Professor at Natural Sciences Department. The City University of New York's. Hostos Community College

26 Septiembre 2019

“Pharmacological chaperones as a therapeutic tool in Congenital Erythropoietic Porphyrria”

Oscar Millet, PhD. Protein Stability and Inherited Disease Laboratory, CIC BioGUNE

24 octubre 2019

“Do our astrocytes make us fat?: The role of glial cells in metabolic control”

Dr. Julie Ann Chowen. Director Laboratory of Neuroendocrinology. Department of Endocrinology. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

4 de diciembre 2019

"Reflections of how we got here: from asymmetric synthesis with sulfur to organometallic catalysis with nickel"

Ana María Martín Castro. Profesora asociada UAM

**Seminarios****1 Marzo 2019**

"Bis- β -Lactams as α -helix mimetics"

D. Alberto Ponce García

28 Marzo 2019

"Azocuroniums, new photo-switchable neuromuscular blockers"

Dra. Clara Herrera Arozamena

11 Abril 2019

GPR6 Receptor: Model development, drug design, and synthesis.

Israa Isawi

23 Mayo 2019

"Bioorthogonal chemistry and nanochemistry for atherosclerosis detection"

Irene Fernández Barahona

27 Junio 2019

"Enzyme-driven multimodal detection of atherosclerosis using iron oxide nanoparticles"

María Muñoz Hernando

31 Octubre 2019

"New strategies for synthesis of heterocycles through electron transfer reactions"

Dra. Silvia Maricel Barolo

12 Diciembre 2019

"Turning up an SPR Assay for the Identification of new disruptors of the Nrf2/Keap1 Protein-Protein Interaction"

Dr. Martin Estrada Valencia



Instituto de
Química Médica

CONGRESOS



Congresos internacionales

5th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry On line

Online (01/11/2019-30/11/2019)

Póster: Antiproliferative and antibacterial activity of 3-arylbenzo[g]indazoles functionalized with nitro and amino groups at position 6. Cuartas, V.; Crespo, M. P.; Priego, E.-M.; Persoons, L.; Daelemans, D.; Camarasa, M. J.; Insuasty, B.; Pérez-Pérez, M. J

6° ECBS/LS-EuCheMS

Madrid (03/04/2019-05/04/2019)

Póster: A second-generation of tryptophan-containing small molecules extremely potent against HIV and EV-A71 clinical isolates. O. Martí-Marí, B. Martínez-Gualda, S. de la Puente-Secades, E. Quesada, L. Sun, L. Delang, C. Mirabelli, S. Noppen, D. Schols, J. Neyts, F. Gago, M.-J. Camarasa, A. San-Félix

Poster: From peptides to small molecules dimerization disruptors of homodimeric Trypanothione Reductase as innovative and potent antileishmanial agents. A. Revuelto, H. De Luacio, M. Ruíz-Santaquiteria, K.J. Gutiérrez, P.A. Sánchez-Murcia, F. Gago, A. Jiménez-Ruiz, M.J. Camarasa, S. Velázquez

Póster: Naphthalimide-Based Fluorescence Macrophage Sensors. Localization Selectivity through Substituent Chemical Manipulation. R. Herranz, F. Fueyo-González, J. A. González-Vera, A. Orte, M. Fernández-Gutiérrez.

Póster: Fine-tuning DREAM signaling using chemical tools for neurodegenerative disease treatment. M. Gutierrez-Rodriguez, P. Cercos, Carolina Izquierdo, D. Peraza, A. Lopez-Hurtado, P. Gonzalez, X. M. Dopazo, R. Herranz, T. Gonzalez, B. Mellström, M. Martin-Martinez, J. R. Naranjo, C. Valenzuela.

Póster: Conformational study of cannabinoid ligands in model membrane systems using solution NMR. Morales, P.; Jagerovic, N.; Jiménez, M. A.

32ND International Conference on Antiviral Research

Baltimore (Maryland, USA) (12/05/2019-15/05/2019)

Invited speaker keynote: Antivirals against chikungunya virus from a medchem perspective: challenges and lessons learned. M.J. Pérez-Pérez

11TH International Meeting Global Virus Network/ XV Congreso Nacional de Virología de la SEV

Barcelona (09/06/2019-12/06/2019)

Invited speaker keynote: Development of antivirals: medicinal chemistry at the beginning of the process...and beyond. M.J. Pérez-Pérez

IV Congreso Nacional Peruano de Estudiantes de Farmacia y Bioquímica (CONAPEFYB)

Lima, Perú (03/11/2019-08/11/2019)

Ponencia: "Dianas Terapéuticas en Parásitos Tripanosomátidos". Christophe Dardonville

Ponencia: "Direccionamiento mitocondrial de fármacos antiparasitarios: descubrimiento de sales de fosfonio tripanocidas y leishmanicidas". Christophe Dardonville)

Ponencia: "Síntesis de compuestos derivados de *N*-fenilbenzamidias como agentes quimioterapéuticos contra parásitos cinetoplastidos". Jonathan Nué Martínez

Ponencia: "De los productos naturales a la química médica". Jonathan Nué Martínez

Jurado evaluador del Programa de Capacitación: concurso de trabajos de investigación. C. Dardonville y J. Nué Martínez)

EFMC-ASMC'19: EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry

Atenas, Grecia (01/09/2019-05/09/2019)

Póster: "Synthesis of *N*-phenylbenzamide-based compounds as chemotherapeutic agents against kinetoplastid parasites" J. Nué Martínez, C. Dardonville

Biophysical Society 63rd Annual Meeting

Baltimore, Maryland, USA (2-6/03/2019)

Poster: Structure-activity relationship of potent photo-switchable neuromuscular inhibitors. Herrera-Arozamena, C.; Estrada, M.; Villalba-Galea, C. A.; Rodríguez-Franco, M. I.

VIII Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas COIFFA 2019

San Francisco de Campeche, México. Universidad Autónoma de Campeche (2-4/07/2019)

Comunicación oral: "Investigación en torno a moléculas y productos de interés nutracéutico y medicinal". Jonathan Nué Martínez

Comunicación oral: "Síntesis de compuestos derivados de *N*-fenilbenzamidas como agentes quimioterapéuticos contra parásitos cinetoplastidos" (Jonathan Nué Martínez).

29th Annual ICRS Symposium on the Cannabinoids

Bethesda, USA (29/06/2019-4/07/2019)

Poster: Thienopyrimidine derivatives as gpr55 ligands. Morales, P.; Hurst, D.H.; Console-Bram, L.M.; Zhao, P.; Jagerovic, N.; Abood, M.E.; Reggio, P.H.

2nd Molecules Medicinal Chemistry Symposium

Barcelona (15/5/2019-17/5/2019)

Comunicación oral tipo Flash: Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Novel Quinolone. Morales, P.; Figuerola-Asencio, L.; Hurst, D.H.; Zhao, P.; Abood, M.E.; Reggio, P.H.; Jagerovic, N.

Comunicación oral: 4,4-Disubstituted *N*-benzylpiperidines: a novel class of fusion inhibitors of influenza virus H1N1 targeting a new binding site in hemagglutinin. S. de Castro, E. Vanderlinden, T. Ginex, M. Laporte, A. Stevaert, L. Naesens, F.J. Luque, M.J. Camarasa, S. Velázquez

Póster: Design of Novel GPR6 Inverse Agonists Using a Fragment Replacement Scaffold Hopping Approach. Isawi, I.; Morales, P.; Hurst, D.; Jagerovic, N.; Reggio, P.H.

La sinfonia degli Elementi

Roma (18/10/2019)

Conferencia: EuChemS periodic Table. Goya, P.

3rd International Caparica Christmas Conference on Translational Chemistry

Caparica, Portugal (2-5/12/2019)

Conferencia plenaria: Research Integrity in Chemistry. Goya, P.

XLI Congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile

Chile (4-8/11/2019)

Conferencia: Non conventional targets for the treatment of Alzheimer's disease. López, M.G.; Luengo, E.; Trigo, P.; Fernández-Mendivil, C.; Franco, F.; del Sastre, E.; Cuadrado, A.; Rodríguez-Franco, M.I.; León, R.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica de la Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica

Mendoza, Argentina (5-8/11/2019)

Póster: Síntesis de triazoles derivados del indol catalizada por nanopartículas de cobre soportadas. Stabile, S. A.; Vitale, C. A.; Rodríguez-Franco, M. I.

14th European Molecular Imaging Meeting

Glasgow, UK (19-22/03/19)

Póster: Metal-doped Iron Oxide Nanoparticles for Positive Contrast in MRI. I. Fernández-Barahona, L. Gutiérrez, S. Veintemillas-Verdaguer, J. Pellico, I. Rodríguez, J. Ruiz-Cabello, F. Herranz

Póster: Enzyme-driven multimodal detection of atherosclerosis with iron oxide nanoparticles. M. Munoz-Hernando; P. Nogales Gomez-Imaz; A. Lechuga; J. Pellico; J. Ruiz-Cabello; J. Bentzon; F. Herranz Rabanal.

ERA-CVD Symposium 2019

Riga, Letonia (14-16/05/2019)

Póster: Enzyme-driven multimodal detection of atherosclerosis with iron oxide nanoparticles. Munoz-Hernando M.; Nogales P.; Carramolino L.; Srinivas M.; Feil S.; Herranz Rabanal F.; Bentzon J.

Instituto de
Química Médica

Congresos Nacionales

SEQT VI Symposium of Medicinal Chemistry Young Researchers

Madrid (21/06/2019)

Comunicación oral tipo Flash: A novel class of potent tryptophan derivatives that targets the 5-fold axis of enterovirus a-71 capsid and envelope glycoprotein GP120 of HIV. O. Martí-Marí, B. Martínez-Gualda, S. de la Puente-Secades, E. Quesada, S. Noppen, L. Sun, L. Delang, H. Lee, C. Mirabelli, D. Schols, J. Heyts, S. Hafenstein, M. J. Camarasa, F. Gago, A. San-Félix.

Comunicación oral: Unambiguous detection of atherosclerosis by pretargeted molecular imaging. I. Fernández-Barahona, L. Gutiérrez, J. Pellico, J. Ruiz-Cabello, F. Herranz

Póster: Covalent ligands for nuclear exportin 1 (XPO1): testing the computational tool CovDock. J. López Fernández, M. J. Pérez-Pérez, E. M. Priego

Póster: Optimization of a convergent synthetic route to modify the central phenyl ring of 5-6-5 triazole-phenyl-thiazoles as trypanothione reductase dimerization modulators. S. García, A. Revuelto, H. de Lucio, J. C. García, A. Carriles, K. J. Gutiérrez, F. Gago, A. Jiménez-Ruiz, J. Hemoso, M. J. Camarasa, S. Velázquez

Póster: New tetrahydronaphthalene derivatives mimicking the chalcone conformation as Notch inhibitors against T-cell acute lymphoblastic leukemia. M. Gargantilla, V. Cuartas, G. Tobajas, D. Quaglio, S. Balducci, I. Screpanti, B. Botta, M. J. Camarasa, R. Palermo, F. Ghirga, M. Mori, E. M. Priego, M. J. Pérez-Pérez.

Póster: Lewis acid-catalysed oligomerization of methoxy- or ciano-indoles: synthesis of potential biologically active compounds. Sempere-Pérez, I.; Estrada-Valencia, M.; Rodríguez-Franco, M. I.

Póster: Synthesis of 3-indolyltriazoles via Sonogashira coupling and azide-alkyne cycloaddition promoted by supported copper nanoparticles. Stabile, S. A.; Vitale, C. A.; Rodríguez-Franco, M. I.

Póster: AITENEA: Artificial Intelligence Solutions to drug Discovery. N. E. Campillo, J. A. Páez, I. Ponzoni, A. J. Soto, M. J. Martínez, C. Roca

Póster: Synthesis of novel GPR55 ligands. Herraiz, A.; Zarza, S.; Morales, P.; Pulido, M.; Muñoz, E.; Jagerovic, N.

Póster: Design of novel gpr55 antagonists using a scaffold hopping approach. López, A.; Hurst, D.H.; Reggio, P.H.; Abood, M.E.; Jagerovic, N.; Morales, P.

Póster: Enzyme-driven multimodal detection of atherosclerosis with iron oxide nanoparticles. Munoz-Hernando, M.; Pellico J.; Bentzon J.; Herranz Rabanal F.

XIX Congreso de la Sociedad Española de Química Terapéutica

Vitoria (8-11/07/2019)

Comunicación oral tipo Flash: Dimerization modulators of trypanothione reductase as innovative potent and selective leishmanicidal agents. A. Revuelto, H. de Lucio, J. C. García, A. Carriles, K. J. Gutiérrez, F. Gago, A. Jiménez-Ruiz, J. Hermoso, M. J. Camarasa, S. Velázquez

Comunicación oral tipo Flash: Tryptophan trimers and tetramers: extremely potent and selective entry inhibitors of HIV and EV71. O. Martí-Marí, B. Martínez-Gualda, S. de la Puente-Secades, E. Quesada, S. Noppen, L. Sun, L. Delang, H. Lee, C. Mirabelli, D. Schols, J. Heyts, S. Hafenstein, M. J. Camarasa, F. Gago, A. San-Félix

Comunicación oral tipo Flash: Chalcone mimetics as Notch inhibitors: synthesis, conformational studies and biological effects in an *in vitro* model of T-cell acute lymphoblastic leukemia. M. Gargantilla, V. Cuartas, G. Tobajas, D. Quaglio, S. Balducci, I. Screpanti, B. Botta, M. J. Camarasa, R. Palermo, F. Ghirga, M. Mori, E. M. Priego, M. J. Pérez-Pérez.

Comunicación oral tipo Flash: Cu-doped Iron Oxide Nanoparticles with Large Longitudinal Relaxivity; One-Pot Synthesis and in vivo tumour detection by MRI. I. Fernández-Barahona, J. Pellico, I. Rodríguez, J. Ruiz-Cabello, F. Herranz.

Comunicación oral tipo Flash: Chemical tools to modulate KChIP3 signaling. C. Izquierdo, D. A. Peraza, P. Cercós, P. Mijang, Y. G. Merinero, L. Lagartera, P. G. Socuélamos, M. Martín-Martínez, L. A. Olivos-Oré, J. R. Naranjo, A. R. Artalejo, C. Valenzuela and M. Gutiérrez-Rodríguez .

Comunicación oral: New neurogenic inducers with combined activities in key targets related to Alzheimer's disease. Herrera-Arozamena, C.; Estrada-Valencia, M.; Pérez, C.; Viña, D.; Michalska, P.; León, R.; López, M. G.; Morales-García, J. A.; Pérez-Castillo, A.; Rodríguez-Franco, M. I.

Comunicación oral: Enzyme-driven multimodal detection of atherosclerosis using iron oxide nanoparticles. Munoz-Hernando M.; Pellico J.; Bentzon J.; Herranz Rabanal F.

Comunicación oral: Surface plasmon resonance for the discovery of new non-electrophilic inhibitors of KEAP1-NRF2 protein-protein interaction. Estrada-Valencia, M.; Herrera-Arozamena, C.; Lagartera, L.; Cuadrado, A.; Fernández-Ginés, R.; García Yagüe, A.; Morales-García, J. A.; Pérez-Castillo, A.; Rodríguez-Franco, M. I.

Farmadrid 2019

Madrid (26/06/2019)

Comunicación oral: Cribado farmacológico de compuestos derivados de melatonina y resveratrol como inductores de NRF2. Del-Sastre-Lopez, E.; Fernández-Mendivil, C.; Felipe-Franco, J.; Trigo-Alonso, P.; Luengo, E.; Lantigua, S.; Herrera-Arozamena, C.; Cuadrado, A.; Rodríguez-Franco, M. I.; León, R.; Lopez, M.G.

40ª Reunión del Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección (GENN 40)

Segovia (18-21/12/2019)

Comunicación oral: Caracterización farmacológica de derivados de melatonina y resveratrol para el potencial tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Del Sastre-López, E.; Fernández-Mendivil, C.; Franco-Gonzalez, J.F.; Trigo-Alonso, P.; Luengo, E.; Herrera-Arozamena, C.; Duarte, P.; Michalska, P.; Cuadrado, A.; Rodríguez-Franco, M.I.; León, R.; López, M.G.

SBAN 2019. Spanish Conference on Biomedical Applications of Nanomaterials.

Madrid (6-7/06/2019)

Póster: Exploring nanoparticle approaches for *in vivo* delivery of a potent class of EV-A71 inhibitors. O. Martí-Marí, I. Fernández-Barahona, B. Martínez-Gualda, M.J. Camarasa, F. Herranz, A. San-Félix.

VII Congreso Red Española de Canales iónicos.

Cáceres (15-17/06/2019)

Conferencia invitada: β -Lactam TRPM8 antagonists prevent chemotherapy-induced cold allodynia. R. González-Muñiz, M. A. Bonache, P.J. Llabrés-Campaner, L. Spears, C. Martín-Escura, M.J. Pérez de Vega, R. De la Torre-Martínez, S. González-Rodríguez, A. Fernández-Carvajal, G. Fernández-Ballester, A. Ferrer-Montiel, A. Cifuentes, E. Tobajas.

Comunicación oral: Identification of IQM-266, a novel DREAM ligand that modulates KV4 currents. D. A. Peraza, P. Cercós, P. Miaja, Y. Merinero, L. Lagartera, P. Socuélamos, C. Izquierdo, S. Sánchez, A. López-Hurtado, M. Martín-Martínez, L. A. Olivos-Oré, J. R. Naranjo, A. R. Artalejo, M. Gutiérrez, C. Valenzuela.

Póster: IQM-PC332, a novel DREAM ligand with analgesic effect on experimental peripheral nerve injury- and diabetes-induced pain. P. Socuélamos, P. Cercós, L. Alcides, M. V. Barahona, G. Bosch, J. R. Naranjo, C. Valenzuela, M. Gutiérrez-Rodríguez, A. R. Artalejo.

Póster: Electrophysiological effects of IQM-266 on KV1.5 channels. Á. de Benito-Bueno, P. Socuélamos, P. Cercós, S. Sánchez, D. A. Peraza, M. Gutiérrez, C. Valenzuela.

Póster: A new family of chiral heterocyclic compounds that blocks the TRPM8 activation. C. Martín Escura, A. Ponce García, M. T. Aranda, A. Fernández-Carvajal, A. Ferrer-Montiel, R. González Muñiz.

17 Reunión anual Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Barcelona (21– 23/09/2019)

Póster: LFA261A: Synthesis, pharmacological studies and modelling of a GPR55 sulfonamide derivative.

Tipo de participación. Figuerola-Asencio, L.; Zhao, P.; Hurst, D.P.; Pulido, M.; Gómez-Cañas, M.; Morales, P.; Unciti, J.D.; Fernández-Ruiz, J.; Muñoz, E.; Reggio, P.H.; Abood, M.E.; Jagerovic, N.

Póster: Synthesis and evaluation of novel GPR55 allosteric modulators. Herraiz, A; Zarzo, S.; Morales, P.; Pulido, M.; Unciti, J.D.; Muñoz, E.; Jagerovic, N.

Póster: Novel synthetic cannabinoid-like compounds as GPR18 ligands. Lago-Fernandez, A.; Brailoiu, E.; Magalhaes, L.; Zhao, P.; Sotudeh, N.; Hurst, D.P.; Morales, P.; Reggio, P.H.; Abood, M.E.; Jagerovic, N.

2nd Spanish Conference on Biomedical Application of Nanomaterials

Madrid (6-7/06/2019)

Comunicación Oral: Unambiguous detection of atherosclerosis by pretargeted molecular imaging. I. Fernández-Barahona, L. Gutiérrez, J. Pellico, J. Ruiz-Cabello, F. Herranz.

Póster: Enzyme-driven multimodal detection of atherosclerosis using iron oxide nanoparticles. Maria Munoz-Hernando; Jacob F. Bentzon; Fernando Herranz Rabanal

XII RANN. XII Meeting on Nucleic Acids and Nucleosides

Valencia (13-14 de Junio de 2019)

Comunicación Oral: (F)uridylated Peptides Linked to Vpg1 of Foot-and-Mouth Disease Virus (FMDV): Design, Synthesis and X-Ray Crystallography of the Complexes with FMDV RNA-dependent RNA polymerase. S. De Castro, C. Ferrer-Ortra, G. Fernández-Cureses, F. Gago, N. Verdaguer, M.J. Camarasa.

Workshop**1ST REARBOVIR WORKSHOP (Wokshop de la Red temática de antivirales frente a arbovirus)**

Madrid (19-20 febrero de 2019)

Keynote lectura: Antivirals against Chikungunya virus: what has been done, what is still missing. M.J. Pérez-Pérez

Keynote lectura: Discovery of a novel and unique type of hemagglutinin (HA) inhibitors of influenza virus (H1N1). M.J. Camarasa

Comunicación oral: A new class of dual HIV and EV71 entry inhibitors: Tri- and tetrapodal tryptophan derivatives. Olaia Martí

Comunicación oral: Structural requirements among triazopyrimidines for inhibiting CHIKV replication. Silvia Barolo

Premios y Distinciones**IX edición de los Premios Emprendedor Universitario UCM**

Modalidad III-Premios a proyectos empresariales.

Premio “Parque Científico de Madrid”: AITENEA. Carlos Roca Magadán, Nuria Campillo Martín, Juan Páez Prosper, Ignacio Ponzoni Hoffmann

Programa Explorer UCM - Santander 2019.

Ganador Nacional Tecnología Disruptiva el proyecto AITENEA de Carlos Roca

SEQT VI Symposium of Medicinal Chemistry Young Researchers

Premio Janssen-Cilag, S.A para Alejandro Revuelto Pérez por su trabajo titulado: **Moduladores de la dimerización de la tripanotión reductasa como novedosos agentes Leishmanicidas potentes y selectivos**. Supervisado por las Dras. Sonsoles Velázquez y María José Camarasa

Premio Esteve, S.A. para Olaia Martí Marí por su trabajo titulado **Trímeros y tetrámeros de triptófano: prometedores inhibidores de la entrada del VIH y EV71 en la célula huésped**. Supervisado por las Dras. Ana San-Félix y María José Camarasa

Premio Lilly S.A. para Clara Herrera Arozamena por su trabajo titulado: **New melatonin- and resveratrol-based derivatives as multitarget-directed ligands for Alzheimer's disease**. Supervisado por la Dra. María Isabel Rodríguez Franco

Premio a la mejor comunicación como póster a Marta Gargantilla López por el trabajo titulado **New tetrahydronaphthalene derivatives mimicking the chalcone conformation as Notch inhibitors against T-cell acute lymphoblastic leukemia**

Máster en Descubrimiento de Fármacos

Premio Cátedra Janssen-Cilag para Sonia García González por mejor TFM del máster titulado **Disruptores de dimerización de la tripanotión reductasa: Optimización de la ruta sintética convergente para modificar la posición central del esqueleto de 5-6-5 triazol-fenil-tiazol**. Supervisado por las Dras. Sonsoles Velázquez y María José Camarasa,



C/ Juan de la Cierva, 3. 28006- Madrid

Tel. + 34 91 562 29 00

www.iqm.csic.es